

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Уральский научно-исследовательский институт охраны
материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВА

Ольга Алексеевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО
ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ИХ
ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И
ТУБЕРКУЛЁЗА В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

14.01.08 – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д-р мед. наук, проф. Голубкова А.А.

Научный консультант:

д-р мед. наук, проф. Башмакова Н.В.

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ		5
ГЛАВА 1. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И ТУБЕРКУЛЕЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ, ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)		13
1.1. Современное состояние вакцинопрофилактики вирусного гепатита В и туберкулеза у доношенных новорожденных.....		13
1.2. Иммунологическая реактивность доношенных новорожденных и новорожденных из групп высокого перинатального риска		21
1.3. Особенности и условия вакцинации новорожденных из групп высокого перинатального риска (от матерей с гестационным сахарным диабетом и фетоплацентарной недостаточностью).....		27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		35
2.1. Материалы.....		35
2.2. Методы		37
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОЦЕССА ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ И ФАКТОРЫ ИХ ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ		42
3.1. Вакцинопрофилактика гепатита В и туберкулеза у новорожденных в перинатальных центрах города Екатеринбурга		42
3.2. Клиническая характеристика новорожденных из групп		

	высокого перинатального риска от женщин с гестационным сахарным диабетом и фетоплацентарной недостаточностью в раннем неонатальном периоде.....	56
3.3.	Иммунологические показатели пуповинной крови новорожденных из группы высокого перинатального риска.....	68
3.4.	Полнота охвата прививками против вирусного гепатита В и туберкулеза в роддоме новорожденных из групп высокого риска и причины отводов детей от прививок.....	80
3.5.	Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика детей привитых и непривитых против вирусного гепатита В и туберкулеза по причине отказа от прививок	84
3.6.	Корреляционные взаимосвязи между факторами риска развития перинатальной патологии и лабораторными показателями крови.....	96
ГЛАВА 4.	КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА ПО ОКОНЧАНИИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА.....	106
4.1.	Клиническая характеристика у детей из групп перинатального риска в возрасте 1 месяца жизни.....	106
4.2.	Характеристика гематологических и иммунологических показателей детей из групп перинатального риска в возрасте 1 месяца жизни	110
4.3.	Анализ причин отказов родителей от прививок и их приверженность вакцинопрофилактике.....	118
4.4.	Возможность и безопасность вакцинации детей из групп высокого перинатального риска в роддоме.....	125

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	133
ВЫВОДЫ	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	149
Приложение А.....	170
Приложение Б	171
Приложение В.....	172

ВВЕДЕНИЕ

В XX веке благодаря вакцинопрофилактике были достигнуты впечатляющие успехи в предупреждении возникновения и распространения ряда инфекционных заболеваний и даже ликвидация некоторых из них.

Вакцинация населения осуществляется согласно Национального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям, это стало эффективным средством контроля и управления эпидемическим процессом значительного количества инфекций. В результате массовой иммунизации формируется популяционный иммунитет, который обеспечивает защиту от заболеваний лиц, не прошедших вакцинацию [1, 16, 81, 115, 173].

Практика показала, что прекращение иммунизации или недостаточный охват профилактическими прививками неизбежно приводят к активизации эпидемического процесса, возникновению эпидемических вспышек, что в научной терминологии трактуется как вакцинозависимость современного общества. При полноте охвата прививками не менее 95% обеспечивается выраженный эффект вакцинопрофилактики. В случае вакцинации ребенка должны быть взвешены как польза от проведения прививки с одной стороны, так и возможные неблагоприятные последствия, которые могут возникнуть в результате иммунизации [20, 23, 29, 81, 173].

С целью создания активного иммунитета у детей в первые дни жизни в Национальном календаре профилактических прививок (Приказ МЗ РФ от 21 марта 2014г. № 125-н) предусмотрена вакцинация новорожденных против вирусного гепатита В в первые 24 часа жизни, а на 3-7 день - против туберкулеза. Обе эти прививки должны быть проведены в условиях роддома всем детям, не имеющим к ним противопоказаний.

В России вакцинация против вирусного гепатита В была введена в календарь профилактических прививок в 1996г. Благодаря вакцинации менее чем за 20 лет удалось снизить заболеваемость гепатитом В более чем в 30 раз, а риск инфицирования гепатитом В новорожденных от матерей-носителей этого вируса - в 20 раз [23, 54, 81, 112, 152, 174, 184].

Что касается туберкулеза, то подъем заболеваемости этой инфекцией в России в 90-е годы был спровоцирован не только изменениями социально-экономических условий жизни населения и усилением миграции, в том числе из стран неблагополучных по этой инфекции, но и значительным распространением ВИЧ-инфекции, с формированием когорты дополнительных источников туберкулеза, в том числе из лиц с латентной туберкулезной инфекцией. В последние годы заболеваемость и смертность от туберкулеза выросли более чем в 2 раза и ситуация достигла критического уровня. В новом тысячелетии появление лекарственно-устойчивых форм возбудителя, уменьшение охвата населения прививками еще более усугубили и без того непростую ситуацию по этой инфекции [1, 5, 75, 77, 97, 99, 133, 176]. Одним из решений этой проблемы должна стать специфическая профилактика, что наиболее актуально для детского населения страны.

В настоящее время, с целью оптимизации акушерской помощи были определены 3 уровня оказания специализированной помощи женщинам и детям и 3 типа учреждений родовспоможения. Организации первого и второго уровня (родильные дома) предназначены для оказания помощи женщинам низкого и среднего перинатального и акушерского риска. В организациях третьего уровня, или перинатальных центрах, оказывается высокотехнологичная акушерская и неонатальная помощь пациенткам из групп высокого перинатального риска.

Для перинатального центра 3 уровня наиболее остро стоит проблема вакцинации новорожденных как против вирусного гепатита В, так и против туберкулеза. Состояние здоровья новорожденных от матерей с нарушением течения беременности, сочетанной генитальной и экстрагенитальной патологией предполагает либо временный, либо более продолжительный медицинский отвод от вакцинации. По данным многочисленных публикаций, на протяжении последних лет, охват вакцинацией новорожденных в большинстве перинатальных центров этого уровня не превышает 50%, следовательно, есть вопросы, которые требуют своего решения [12, 32, 74, 77, 119, 127, 135, 143].

Базовые практики современного родовспоможения предполагают раннюю выписку родильниц и их новорожденных детей (2-3 сутки), что создает определенные сложности в проведении прививок, которые по времени совпадают с забором крови для лабораторного контроля и неонатального скрининга.

Процесс ранней неонатальной адаптации в значительной степени зависит от степени зрелости новорожденного и его соматического статуса, которые определяются многими факторами. Прежде всего, это состояние здоровья матери, особенности течения беременности и родов, а также наличие у новорожденного перинатальной патологии [41, 72, 84, 147, 155].

Особое внимание следует уделять изучению влияния на плод и новорожденного осложнений течения беременности и экстрагенитальной патологии. Одним из наиболее распространенных состояний во время беременности является повышение уровня глюкозы в крови, или гипергликемия. Так по оценке Международной федерации диабета, в 2013г. 21,4 млн детей или 16,8% родились от женщин, у которых во время беременности зарегистрировано повышение сахара крови или гипергликемия [17]. Увеличение числа беременных с данной патологией напрямую связано с мировым трендом по распространенности сахарного диабета, увеличением доли женщин с избыточной массой тела и ожирением, возможно с более поздним планированием беременности и родов, отягощенностью сопутствующей патологией. Во время беременности неконтролируемая гипергликемия приводит к осложнениям, которые могут неблагоприятно сказаться не только на здоровье женщины во время беременности, но и на здоровье ее будущего ребенка. Для новорожденного – это макросомия, высокая частота родовых травм, гипогликемические состояния, гипербилирубинемия, метаболические нарушения в виде гипокальциемии, поражение ЦНС, вследствие гипоксии и др. [6, 175].

Другой не менее значимой проблемой и наиболее частой причиной нарушений в развитии плода является фетоплацентарная недостаточность (ФПН). Несмотря на интенсивное использование новейших методов диагностики и лечения, ФПН остается одной из основных причин перинатальной заболеваемости

и смертности. Среди здоровых женщин с неосложненным течением беременности ее частота составляет 3-4 %, тогда как при сопутствующей экстрагенитальной патологии, она возрастает до 24-45%. ФПН почти всегда сопровождается комплексом нарушений следующих функций плаценты: транспортной, трофической и метаболической, что приводит к хронической внутриутробной гипоксии плода и морфофункциональной незрелости его органов и систем, а после рождения - нарушению процессов адаптации новорожденного к средовым факторам. В раннем неонатальном периоде у этих детей возникает целый ряд специфических осложнений, таких как неврологические расстройства, нарушения мозгового кровообращения, дыхательные нарушения, повышенный риск инфекционных заболеваний. Часто ФПН формирует синдром задержки роста плода (СЗРП), который занимает третье место в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности [7, 10, 19, 45, 73, 79, 95, 108].

Таким образом, новорожденные от матерей с ГСД и ФПН относятся к группам высокого риска по развитию перинатальной патологии. Очевидно, что тактика вакцинопрофилактики у таких детей должна быть индивидуальной, учитывающей иммунный статус младенца, и включать мероприятия по повышению эффективности и безопасности вакцинации. Ряд авторов указывает на особенности иммунокомпетентности новорожденных, рожденных женщинами с патологически протекающей беременностью, а именно с ГСД и ФПН, однако исследований по обоснованию возможности их вакцинации против вирусного гепатита В и туберкулеза в раннем неонатальном периоде и частоте вакцинальных реакций и осложнений на прививку не проводилось.

Вакцинопрофилактика - необходимая составляющая процесса адаптации новорожденного к новым условиям существования, и перенос прививок против гепатита В и туберкулеза с раннего неонатального периода на постнатальный повышает риски инфицирования детей каждой из этих инфекций в условиях напряженной эпидемической ситуации в России.

На данном этапе обоснование возможности и условий вакцинации доношенных новорожденных от женщин с ГСД и ФПН, является одной из актуальных проблем современной вакцинологии и иммунологии.

Цель исследования: На основании клинической и иммунологической характеристики доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД) и фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) обосновать необходимость дифференцированного подхода к их вакцинации.

Задачи исследования:

1. Проанализировать полноту и своевременность вакцинации против вирусного гепатита В (ВГВ) и туберкулеза (ТБ) доношенных новорожденных от женщин с ГСД и ФПН и причины их непривитости в родильном доме.
2. Изучить клинические особенности и результаты лабораторно-инструментального обследования детей, родившихся от матерей с ГСД и ФПН в раннем неонатальном периоде.
3. На основании оценки биохимических и иммунологических параметров пуповинной крови и гематологических показателей периферической крови установить особенности их адаптационно-компенсаторных реакций в раннем неонатальном периоде и в возрасте 1 месяца жизни.
4. Определить информативные клинические и иммунологические критерии для вакцинации доношенных новорожденных из групп высокого перинатального риска (от женщин с ГСД и ФПН) и обосновать необходимость дифференцированного подхода к их вакцинации против ВГВ и ТБ.

Научная новизна

Впервые в условиях перинатального центра 3 уровня определены и структурированы причины непривитости против вирусного гепатита В и туберкулеза доношенных новорожденных из групп высокого перинатального риска, а именно детей от матерей с ГСД и ФПН.

Дана детальная клиническая и иммунологическая характеристика доношенных новорожденных от матерей с ГСД и ФПН. Определены ряд иммунологических показателей, характеризующих степень зрелости иммунной системы и кооперативного взаимодействия ее отдельных звеньев.

Показано, что у части детей от женщин с ГСД и ФПН восстановление клинико-иммунологических показателей до уровней, соответствующих таковому у детей контрольной группы, имеет место только к окончанию неонатального периода.

Впервые разработаны и апробированы информативные критерии, позволяющие объективно оценить возможность дифференцированного подхода к вакцинации новорожденных от матерей с ГСД и ФПН в родильном доме Перинатального центра (защищены патентом на изобретение № 2645109).

Практическая значимость

В процессе исследования разработаны информативные клинико-иммунологические критерии, позволяющие уже в раннем неонатальном периоде определить возможности для дифференцированного подхода к вакцинации новорожденных из групп высокого перинатального риска от матерей с ГСД и ФПН. Опорными параметрами, которые составляют основу персонализированного подхода к вакцинации стали уровни CD23, IFN- γ , IL-6 в пуповинной крови, количество форменных элементов периферической крови: эритроцитов, лимфоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, средний объем тромбоцитов и концентрация конъюгированного билирубина, которые положены в основу диагностического индекса (DI).

Предлагаемые критерии позволяют в условиях перинатального центра оперативно оценить возможности для вакцинации новорожденного против ВГВ и ТБ в родильном доме, либо обосновать её проведение на этапе реабилитации новорожденного в условиях детской клиники.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Значительная доля детей, рожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом и фетоплацентарной недостаточностью в связи с особенностью их перинатальной патологии, соматического здоровья и организационными упущениями, не получают прививки против ВГВ и ТБ в роддоме в раннем неонатальном периоде в сроки, установленные Национальным прививочным календарем.
2. Новорожденные из групп высокого перинатального риска, от матерей с ГСД, ФПН в раннем неонатальном периоде имеют отклонения ряда клинических, гематологических и иммунологических показателей. У трети детей от женщин с ФПН клинико-иммунологические показатели восстанавливаются только к завершению неонатального периода и в возрасте 1 мес. становятся сопоставимыми с таковыми у здоровых детей.
3. Критериями, позволяющими дифференцированно подойти к вакцинации против ВГВ и ТБ новорожденных от матерей с ГСД и ФПН, являются ряд иммунологических показателей пуповинной крови: CD23, IFN- γ , IL-6, а также показатели периферической крови (эритроциты, средний объем тромбоцитов, лимфоциты, палочкоядерные нейтрофилы) и уровень конъюгированного билирубина в первые сутки после рождения.

Апробация диссертации

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого совета ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. Материалы диссертационной работы были представлены на III научно-практической конференции с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2013), VIII Международной конференции «Перинатальная медицина: новые технологии и междисциплинарные подходы» (Екатеринбург, 2016), IV Уральском Форуме «Здоровая семья - здоровая Россия» (Екатеринбург, 2016), V Конгрессе акушеров-гинекологов УрФО «Перинатальная медицина – от истоков к современности»

(Екатеринбург, 2017), Евразийском конгрессе «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (Екатеринбург, 2017), V общероссийской конференции «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2017), XIII Межрегиональной научно-практической конференции «За здоровое завтра!» Европейской неделе иммунизации-2018 (Екатеринбург, 2018), научно-практической конференции с международным участием «Современные тренды развития репродуктивной и перинатальной медицины» (Екатеринбург, 2018), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Вирусные инфекции и общество: проблемные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Екатеринбург, 2018), II Евразийский конгресс с международным участием «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (Екатеринбург, 2018), V Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству» (Санкт-Петербург, 2019).

Публикации и внедрения

По материалам научной работы опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в печатных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов научных работ.

Разработан «Способ прогнозирования вакцинации новорожденных из групп высокого риска против туберкулеза в роддоме» (защищен патентом на изобретение № 2645109).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 172 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 2-х глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 191 источник, в том числе 32 иностранных. Работа иллюстрирована 59 таблицами и 15 рисунками.

ГЛАВА 1. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И ТУБЕРКУЛЕЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ, ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современное состояние вакцинопрофилактики вирусного гепатита В и туберкулеза у доношенных новорожденных

Наиболее действенным мероприятием в борьбе с инфекционными заболеваниями является вакцинопрофилактика. За последнее столетие продолжительность жизни во всем мире увеличилась, уровень общественного здоровья поддерживается за счет развития и продвижения медицины, немаловажное значение имеют антибиотикотерапия и адекватное водоснабжение и, конечно, возможность профилактировать инфекции современными вакцинными препаратами. Доказана безопасность одновременного применения нескольких видов вакцин, важную роль имеет также сокращение списка противопоказаний к прививкам, при чем это не приводит к увеличению частоты поствакцинальных осложнений [1, 16, 115]. Календарь профилактических прививок, принятый в конкретной стране, прежде всего отражает эпидемиологическую целесообразность иммунопрофилактики конкретных инфекционных заболеваний [81, 172].

Создание Национального календаря по проведению профилактических прививок для России, как и для любой другой страны, должно учитывать ряд особенностей, таких как заболеваемость, социальные условия населения, обеспеченность вакцинными препаратами, в том числе собственного производства. В большинстве стран календарь профилактических прививок пересматривается каждые 3-5 лет, в связи с постоянными изменениями [101, 23, 81].

Формирование как индивидуального, так и общественного здоровья начинается в перинатальном периоде, а в неонатальном периоде уже в родильном

доме значимую роль в этом процессе имеет вакцинация, в первую очередь против вирусного гепатита В и туберкулеза, которая должна проводиться всем здоровым новорожденным в первые дни жизни [102].

ВОЗ определяет обязательную вакцинацию всех новорожденных против гепатита В, не принимая во внимание результаты обследования матери. Критериями качества прививочной работы считается 95% охват новорожденных прививками против гепатита В.

По стандартной схеме новорожденный получает первую дозу вакцины против вирусного гепатита В в течение 12-24 часов после рождения, с последующим продолжением вакцинации в возрасте 1-го и 6 мес по традиционной схеме (0-1-6). Так называемая ускоренная схема вакцинации применяется в случае наличия у матери HBs - антигенемии (0-1-2-12 месяцев). Более чем у 96% вакцинированных по «классической» схеме уже через 1 месяц после завершения курса формируется защитный уровень антител. Если прививки проводить по ускоренной схеме, то у 89% привитых защитные титры антител формируются уже через месяц после введения третьей дозы вакцины, и 95,8% - через месяц после четвертой дозы [18, 20, 23, 43, 116, 180].

Данная тактика вакцинации обусловлена широкой распространенностью вирусного гепатита В в популяции, что представляет одну из основных медико-социальных проблем для медицинского сообщества. По подсчетам экспертов на земном шаре проживает более 400 млн носителей вируса гепатита В (HBV), на Россию приходится 2-5 млн из них [18, 136]. Значительная доля носителей – это лица 19-39 лет, т.е. активного сексуального возраста, что определяет высокие риски передачи инфекции от матери к ребенку как за время вынашивания беременности, так и при прохождении ребенка по родовым путям во время родового акта. Своевременно проведенная вакцинация новорожденных почти в 80-90% случаев предотвращает заражение ВГВ. Поэтому не случайно к 2008г. 177 стран включили вакцинацию против гепатита В в свои национальные программы иммунизации новорожденных детей [129, 178].

Массовая иммунизация населения против гепатита В в РФ позволила в 5 раз снизить заболеваемость острым гепатитом В или с 8,6 ‰ в 2005 г. до 1,27 ‰ в 2014г. [151].

На выявление вирусного гепатита В у беременных за частую не обращают внимание, даже в современное время достаточно часто встречаются случаи, когда дети рожденные от вирусоносителей, прививаются по схеме, рекомендованной для здоровых детей, таким образом выработка антител происходит позднее, чем это необходимо и имеется риск развития перинатального гепатита. У половины детей от вирусоносителей уже в первые 2 месяца жизни определяется HBsAg в сыворотке крови, и к 3-м месяцам таких детей становится еще больше, до 78%. При проведении третьей вакцинации против вирусного гепатита В в группах риска в 2-х месячном возрасте, защитные антитела образуются через 2–3 недели, то есть к 3-му месяцу жизни ребенка, и как было описано ранее HBsAg в сыворотке крови будет определяться более чем у половины детей от вирусоносителей гепатита В [23, 54, 81, 112, 174, 184].

На ряду с общепризнаной вакцинацией, во многих странах мира, в том числе и в России, в первые часы после рождения рекомендуют дополнительно проводить пассивную иммунизацию новорожденных специфическим иммуноглобулином одновременно с первой дозой вакцины против гепатита В, это актуально в случаях высокого риска заражения гепатитом В (активная репликация вируса, неизвестная активность ГВ у матери). Иммуноглобулин будет обеспечивать защиту в течение первого месяца жизни, до начала синтеза собственных антител в ответ на вакцинацию. Препарат человеческого иммуноглобулина против вирусного гепатита В представляет собой концентрированный раствор активной фракции иммуноглобулина, получают который путем фракционирования из плазмы крови здоровых доноров, иммунизированных вакциной против гепатита В [29, 81, 129, 150].

По проведенным отечественным и зарубежным исследованиям показано отсутствие интерферирующего действия на формирование иммунного ответа после прививки при пассивном введении анти-HBs антител [18].

В результате вакцинации происходит выработка поствакцинальных антител к HBsAg (анти-HBs), если концентрация их 10 мМЕ/мл и выше, это обеспечивает надежную защиту привитого. Рядом исследований показано, что определенная доля защиты существует и при концентрации анти-HBs при уровне ≤ 10 мМЕ/мл [56,114]. Вакцины против гепатита В не только обладают высокой иммунологической эффективностью, но и являются абсолютно безопасными. За время использования генно-инженерных вакцин были привиты более 500 млн человек, при этом серьезных побочных реакций ни среди детей, ни среди взрослых не зарегистрировано [20, 23, 47].

Вакцины против вирусного гепатита В, которым отдается предпочтение, являются генно-инженерными, с содержанием очищенного поверхностного антигена – HbsAg, который получают с помощью технологии рекомбинантной ДНК и адсорбированный на гидроксиде алюминия [81, 139].

Противопоказаниями к введению вакцины против гепатита В, на ряду с острыми состояниями, являются аллергические реакции на дрожжи, которые у новорожденных практически не регистрируется. Привитыми могут быть даже недоношенные дети и при глубокой недоношенности вакцину рекомендуют вводить вместе со специфическим иммуноглобулином. По данным зарубежных авторов недоношенные новорожденные, с массой менее 2000 г, к месячному возрасту адекватно реагируют на вакцинацию против гепатита В, вырабатывая протективный уровень защитных антител [178, 184].

На ряду с вакцинацией против ВГВ, в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, в учреждениях родовспоможения проводится вакцинация против туберкулеза.

Многие страны мира признали вакцинацию против туберкулеза как основную меру по профилактике, именно поэтому она официально рекомендована в 118 и в 64 странах является обязательной. Суммарно вакцинацию против туберкулеза получают 2 млрд. человек всех возрастов, это предупреждает гематогенное распространение микобактерий и тем самым

развитие тяжелых форм заболевания. В результате иммунизации БЦЖ смертность от туберкулеза у детей снижается на 75 – 80 % [5, 23, 46, 75, 77, 188].

Более двух миллиардов человек, или треть населения земного шара, инфицированы бактериями туберкулеза. Каждый десятый человек из них рискует заболеть активной формой туберкулеза в течение всей жизни [130, 165]. Медицина сумела именно с помощью иммунизации повысить устойчивость к туберкулезной инфекции. Во время ухудшения эпидемической ситуации еще в прошлом веке эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) разработали программу, главным компонентом которой стала тотальная иммунизация населения [75, 103].

Широкий охват вакцинацией против туберкулеза актуален прежде всего в эпидемиологически неблагополучных странах, где вакцинации подлежат дети первых дней жизни. В таких государствах как США, Канада, Дания, Бельгия, Италия, Испания, где заболеваемость туберкулезом не высока и менее 10,0⁰/₀₀₀₀, прививки получают только лица, входящие в группу риска, в том числе живущие в неблагоприятных социально-бытовых условиях и выходцы из стран с высокой заболеваемостью туберкулезом [1, 3, 4, 167, 169, 177].

По оценочным критериям ВОЗ Российская Федерация входит в группу стран со средней эндемичностью. В 2000г. заболеваемость туберкулезом в России достигла показателя 90,7⁰/₀₀₀₀, а количество впервые выявленных случаев туберкулеза составило 130 657 чел. С 2009г. заболеваемость туберкулезом начала снижаться и к 2011г. показатель достиг наименьшего за последние 15 лет своего значения - 73,0⁰/₀₀₀₀ [139]. В 2014г. число впервые выявленных больных уменьшилось до 87 тыс. человек, а заболеваемость соответствовала 59,5⁰/₀₀₀₀, хотя в последующие годы она сохранялась практически на том же уровне [39, 106, 107].

В Свердловской области заболеваемость туберкулезом за последние 20 лет проявляла тенденцию к росту. Так если в 1990г она составляла 29,3⁰/₀₀₀₀, то к 2014 г.– она соответствовала показателю 92,4⁰/₀₀₀₀, в 2015 г. – 93,3⁰/₀₀₀₀, а в 2016 году – 83,7⁰/₀₀₀₀.

Несмотря на то, что в Свердловской области заболеваемость детей до 14-летнего возраста проявляла некоторую тенденцию к снижению с 20,6⁰/₀₀₀₀ в 2014 г. до 16,5⁰/₀₀₀₀ в 2016г., она все-таки была выше, чем на других территориях РФ.

В процессе эпидемиологических аналитических контролируемых исследований было показано, что заболеваемость детей, непривитых против туберкулеза, в 2,4 раза превышала заболеваемость привитых [49, 61].

Что касается производства противотуберкулезных вакцин, то для каждой страны, производящей вакцину, свойственны определенные условия и питательные среды, состав которых различается. Есть отличия и по технологиям производства вакцин. В основе любой вакцины - лиофильно высушенные микобактерии туберкулеза (МБТ) в глутаминате натрия. Штаммы-отвивки со временем стали отличаться от родительских, в настоящее время насчитывается 16 дочерних штаммов (субштаммов), они отличаются по морфологии, вирулентности, антигенному спектру и другим признакам. Наиболее изучены из них французский штамм 1173 Р2, Копенгаген 1331, Токио-172, Глаксо-1077 и российский - БЦЖ-1. Субштамм БЦЖ-1 имеет среднюю остаточную вирулентность и высокую иммуногенность, он обладает четырьмя антигенами, которых нет у большинства других субштаммов. [57, 75, 81, 93, 133].

При определенных обстоятельствах применяют педиатрический вариант вакцины БЦЖ - БЦЖ-М со сниженным содержанием микробной массы (в 2 раза меньше, чем в обычной вакцине БЦЖ). В настоящее время БЦЖ-М, как менее реактогенная вакцина, рекомендуется для вакцинации всех новорожденных независимо от массы тела при рождении [100, 101, 110, 189].

Несмотря на то, что Национальным календарем профилактических прививок жестко определены сроки вакцинации БЦЖ и их изменение категорически запрещается, из-за ранней выписки детей из акушерского стационара, доля не прошедших вакцинацию против туберкулеза из года в год увеличивается. При отсутствии противопоказаний, вакцинация новорожденных может проводиться начиная с 3-х суток жизни, а выписка возможна уже через час после вакцинации. Однако в эти же сроки (3-4 сутки) у части новорожденных по

показаниям проводится лабораторный контроль основных гематологических показателей, неонатальный скрининг, который, приходится на дни выписки ребенка из родильного дома. Такое количество манипуляций с ребенком, наиболее актуальное для перинатальных центров, приводит к неисполнению графика прививок и увеличению числа выписывающихся без БЦЖ детей [23, 142, 163].

При вакцинации БЦЖ, в значительной степени реализуемый через активность макрофагов, развивается клеточный иммунный ответ. Гуморальный иммунитет, хотя и имеет место в виде выработки специфических антител, но не обеспечивает защиты от инфицирования микобактериями. Бактериальные компоненты вакцины БЦЖ распространяются из места введения по лимфотической системе в местные лимфатические узлы. Иммунная система реагирует также как и при естественной первичной инфекции. Гематогенное распространение инфекции при встрече с бактериями становится ограниченным, что предопределяется иммунологической памятью Т-лимфоцитов, в этом и заключается механизм защиты при вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М). Иммунитет будет иметь защитный уровень через 6 недель после вакцинации. В течение трех лет после прививки, как правило, у детей наблюдаются выраженные реакции клеточного иммунитета, лейкоциты изменяют свою фагоцитарную активность, а лимфоциты адгезивную способность. Специфические антитела, в основном класса G, циркулирующие в крови, свидетельствуют о полноценном уровне противотуберкулезной защиты [1, 23, 37, 93, 160].

Наиболее опасные клинические формы туберкулеза, связанные с гематогенной генерализацией бактерий, такие как милиарный туберкулез, туберкулезный менингит могут быть предупреждены при вакцинации БЦЖ. По сообщениям ВОЗ, эффективность БЦЖ составляет 32 % по отношению к первичному туберкулезному комплексу и лимфадениту, 39 % по отношению к туберкулезу костей, более 50% - к туберкулезному менингиту и около 80 % - к диссеминированному туберкулезу. Следует учитывать, что определенное значение для заражения имеют доза возбудителя и степень его вирулентности.

Попадание в организм значительного количества высоко вирулентных микобактерий способно преодолеть иммунологическую защиту обеспеченную вакцинацией, тогда как попадание небольшого количества микобактерий способно подстегнуть её (поствакцинальный эффект) [69, 151, 183].

Большинство фтизиатров считает, что при оценке эффективности вакцинации против туберкулеза имеет значение размер вакцинального рубца. Его размер должен быть величиной не менее 4 мм, что возможно только при правильной технике проведения прививки и такой по размеру рубец формируется у 90-95% вакцинированных [56, 87]. По мнению ряда фтизиопедиатров, при меньшем размере поствакцинального рубчика (до 3 мм) вероятность развития туберкулеза увеличивается в 1,7 раза [49].

В ряде стран, где показатель заболеваемости туберкулезом населения значительно ниже, чем частота вакцинальных осложнений, считается, что массовая вакцинация против туберкулеза не целесообразна и поэтому вакцинируют только детей из групп риска. Вопрос отмены вакцинации против туберкулеза широко дискутируется не только в зарубежной литературе, а в последние годы и в России, в связи с имеющимися место поствакцинальными реакциями и осложнениями. Однако, по мнению большинства фтизиатров, в наших условиях необходимо более детально анализировать причины и условия возникновения поствакцинальных реакций и осложнений, а не ратовать за отмену вакцинации из-за побочного действия препарата [23, 92, 181].

По мнению Фельдблюм И.В.[142], в настоящее время, когда Россия находится в условиях эпидемии туберкулеза, который на первом месте в структуре смертности от инфекционных болезней и на шестом месте в структуре общей смертности населения, необоснованными и крайне опасными являются заявления о неэффективности и бессмысленности вакцинации против туберкулеза.

Также лишены всяких оснований опасения о совмещении вакцинации против вирусного гепатита В и туберкулеза, поскольку при введении вакцины БЦЖ иммунная защита достигается путем формирования клеточного иммунитета, по

типу поствакцинальной аллергии, а при введении вакцины против гепатита В формируется гуморальный иммунитет [142].

Статья 21 Конституции РФ гласит, что «никто без добровольного согласия не может быть подвергнут медицинским, научным или иным опытам», это даёт юридическое право родителям для отказа от вакцинации своих детей. Родители, принимая решение об отказе от прививки, несут ответственность за принятые решения и не думают о том, что они создают угрозу жизни и здоровью их детей. Нельзя не говорить о том, что практически с 2004 года число родителей, которые отказываются от вакцинации здоровых новорожденных, прогрессивно увеличивается [13, 61, 68, 80, 102, 111].

По данным литературы можно выделить несколько причин, влияющих на отказ от вакцинации, а именно: уровень образования родителей, качество и условия жизни семьи, лабильность психики родителей, отсутствие активной жизненной позиции, недоверие к сотрудникам системы здравоохранения в части предоставления достоверной информации. Недостаток знаний неизбежно приводит к формированию негативного отношения к вакцинации за счет получения информации от противников вакцинации, которая является необъективной и недостоверной [101, 117, 131].

По стандарту оказания медицинской помощи в учреждениях родовспоможения иммунизация новорожденных против вирусного гепатита В и туберкулеза должна быть проведена в раннем неонатальном периоде, в настоящее время поставлена задача о необходимости изыскать любые возможности реализации вакцинальных программ, тем более, что профилактическая эффективность такого стандарта доказана на организменном и на популяционном уровне.

1.2 Иммунологическая реактивность доношенных новорожденных и новорожденных из групп высокого перинатального риска

После рождения ребенок начинает испытывать сильную антигенную стимуляцию на его систему иммунитета. Очень богатым источником антигенов

является желудочно-кишечный тракт новорожденного, с заселяющей его микрофлорой. После рождения иммунная система продолжает развиваться с формированием адаптогенных механизмов. Наблюдается количественный прирост клеток лимфоидного ряда, что в свою очередь повышает функциональную активность иммунной системы. Важным этапом в периоде новорожденности становится формирование кооперативного взаимодействия отдельных звеньев системы иммунитета и иммунокомпетентных клеток (ИКК) [34, 37, 69, 127].

Большинство авторов считает, что процесс формирования иммунной системы ребенка генетически детерминирован и иммунологический потенциал новорожденного обусловлен состоянием иммунной системы матери. К моменту рождения иммунная система плода практически сформирована, однако высокий иммуносупрессивный потенциал предотвращает полноценное развитие иммунологических реакций. Фагоцитарная система новорожденного, как самый «древний» вариант иммунной защиты, функционально активна, хотя есть повод говорить об относительной фагоцитарной недостаточности и сниженной опсонизирующей активности сыворотки крови ребенка в отношении микроорганизмов [44]. Для периода новорожденности присущ не дефицит фагоцитарной активности, а временная недостаточность активности факторов сыворотки крови [130].

К моменту рождения не наблюдается дефицита Т-клеточной системы иммунитета, и количество Т-лимфоцитов в микролитре крови адекватное. Однако есть указание ряда авторов на снижение киллерной активности Т-лимфоцитов и темпов выработки интерлейкинов [34]. Количество Т-хелперов (Th) у новорожденных с CD4 молекулами составляет 50-65% и 25-30% - имеют CD8 Т-фенотип.

В период новорожденности в связи с недостаточной продукцией лизоцима, комплемента, пропердина практически не функционирует система неспецифического иммунитета, что сказывается на антиинфекционной резистентности новорожденного. Судить о клиническом иммунодефиците

новорожденных можно по проявлению повышенной чувствительности к инфекции [67, 84]. Предупреждение риска развития иммунокомплексной патологии и иммунопатологических состояний, неизбежных при контакте новорожденного со значительным количеством антигенов, несёт биологический смысл супрессорной направленности иммунных реакций в периоде новорожденности [35, 64, 124].

Высокое содержание В-лимфоцитов отмечено при исследовании пуповинной крови новорожденного. Материнские IgG - это основные иммуноглобулины новорожденного, представленные при рождении. IgM-антитела содержатся в пуповинной крови в количестве 1/8-1/10 части от материнского уровня, т.е. в пределах 0,25-0,30 г/л. Они являются антителами к антигенам тех микроорганизмов, с которыми женщина могла встречаться до или во время беременности. Вместе с тем, подозрение о внутриутробном инфицировании возникает при повышении концентрации в пуповинной или периферической крови ребенка антител класса IgM, выше 20 мг/дл, а также высоком уровне IL-6.

В пуповинной крови новорожденного классы иммуноглобулинов А и D (IgA и IgD) в норме не обнаруживаются. Иммуноглобулин Е (IgE) может содержаться совсем в незначительных количествах, средние значения его 10 - 100 МЕ/л. Наблюдаемый уровень IgE с тенденцией к повышению возникает у новорожденных, предрасположенных к аллергическим реакциям. Молекулы IgE не могут транспортироваться через плаценту, они продуцируются самостоятельно [25, 27, 158, 159, 187].

В период новорожденности большое значение имеет материнский иммунитет, который определяет IgG материнско-плацентарного происхождения и SIgA, которые ребенок получает с молоком матери. В дальнейшем становление иммунологической реактивности новорожденного происходит дискретно. Обнаруживается повышение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, увеличение продукции IgM, появление IgA, снижение уровня IgG за счет диссимиляции материнских антител.

По мере созревания иммунной системы происходит повышение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов, уменьшается число недифференцированных лимфоцитов, восстанавливается хелперный потенциал лимфоцитов и снижается количество Т-супрессоров [44].

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли цитокинов в процессе эмбрионального развития. Цитокины участвуют главным образом в части формирования и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей, а также в регуляции ряда нормальных физиологических функций. Они выступают в роли регуляторов всех основных этапов жизнедеятельности любой клетки организма, модулируя процессы пролиферации, дифференцировки, миграции, специализированного функционирования и апоптоза клеток [52, 147, 154, 158, 159].

По средствам цитокинов осуществляется связь между иммунной, нервной, эндокринной и рядом других систем организма, они обеспечивают их вовлечение в организацию регулирования защитных реакций. Цитокины участвуют во всех стадиях становления иммунной системы, являясь мощными факторами естественной резистентности. При контакте иммунокомпетентных клеток (ИКК) с антигенами секреция цитокинов усиливается в течение короткого периода времени, они оказывают локальное действие и быстро выводятся из организма. При сильной антигенной стимуляции, например, при инфекции или вакцинации, цитокины могут появляться и длительно находиться в общей циркуляции [157].

К цитокинам первого поколения относятся IL-1 и IL-6, TNF- α , так называемые провоспалительные цитокины, к секреции цитокинов данного уровня приводит антигенная стимуляция, которая индуцирует синтез центрального регуляторного цитокина IL-2, а также IL-3, -4, -5, IFN- γ и др. — цитокинов второго поколения, т.е. противовоспалительных. Они, в свою очередь, влияют на синтез ранних цитокинов. Этот принцип позволяет не только регулировать иммунный ответ, но усиливать его, вовлекая во взаимодействие большое количество ИКК [25, 30, 137, 158].

Во многих исследованиях показано, что определение в плазме провоспалительных цитокинов в норме встречается достаточно редко. Их появление и нарастание титров в плазме крови свидетельствует о развитии воспалительной реакции. Противовоспалительные цитокины постоянно присутствуют в плазме крови в измеряемых концентрациях. Уровень IL-6 и IL-8 более 70 пг/мл при рождении является признаком гиперцитокинемии, а в сочетании с повышенной концентрацией острофазных белков, не исключается вероятность внутриутробного инфицирования [33, 36].

Перед родами у плода происходит активация клеток моноцитарно-макрофагального ряда, при этом отмечается повышенная активность провоспалительных цитокинов, вместе с тем физиологический лейкоцитоз и нейтрофилез в пуповинной крови здоровых доношенных новорожденных [72].

При перинатальной патологии внутриутробно действующие факторы способны повлиять не только на процесс внутриутробного созревания органов иммунной системы, но и на адаптацию новорожденного во внеутробной жизни.

Исследования особенностей иммунной системы плода и новорожденного от женщин с патологически протекающей беременностью представляют интерес для многих ученых. Так, в одних исследованиях описывают, что начало периода адаптации детей от женщин с патологически протекающей беременностью (гестоз, урогенитальная инфекция, ФПН) характеризуется снижением количества лейкоцитов, относительным увеличением числа лимфоцитов и количества цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$ -клеток), повышением относительного содержания натуральных киллеров (NK-клеток) в сравнении с аналогичными показателями у здоровых новорожденных [51, 104, 148, 154].

В других исследованиях (Позднякова А.С., 2011г.) было показано, что дети с перинатальной патологией (внутриутробная инфекция, асфиксия, поражения ЦНС) имели повышенное содержание $CD3^+$ клеток относительно здоровых детей за счет Т-хелперной фракции, при этом индекс $CD4/CD8$ в группе детей с патологией был выше, чем у здоровых. При анализе показателей гуморального иммунитета было выявлено повышение IgM, что свидетельствовало о высокой

антигенной нагрузке на иммунную систему новорожденного с перинатальной патологией [109].

По данным Л.В. Васильевой [24] выраженность нарушений иммунного статуса новорожденного в неонатальном периоде коррелирует с тяжестью неврологических нарушений. Дисбаланс в системе Th_1/Th_2 – лимфоцитов, возникающий в результате травматического поражения ЦНС, стимулирует аутоиммунный ответ на попадание в кровь мозговых аутоантигенов, приводя к уязвимости мозга новорожденного. Кроме того, мозг – это один из органов иммунной системы, который обладает набором лимфоидных и нелимфоидных клеток с их гуморальными продуктами. Он принимает участие в генерации и регуляции иммунных ответов в ЦНС [110]. Возникающий дисбаланс иммунных реакций у детей с перинатальным поражением нервной системы делает доступным взаимодействие иммунной системы с антигенами мозга. По указанию ряда авторов в первую неделю жизни увеличение содержания IL-8, С-реактивного протеина указывает на активацию врожденного иммунитета и в дальнейшем высокий риск возникновения неврологической патологии [7, 24, 51, 148].

Чистякова Г.Н. и соавторы установили снижение уровня IL-1 β , TNF- α , IL-10, сопряженное с повышением в пуповинной крови IFN- γ и IL-6 у всех новорожденных, перенесших асфиксию в родах [149].

Иммунная система новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом изучена достаточно ограничено, но есть указания на снижение содержания CD3⁺, CD4⁺ -лимфоцитов, а также уровня CD25⁺, CD4⁺CD25⁺ и CD14⁺HLA-DR⁺ - экспрессии маркеров активации. Это было сопряжено с повышенной численностью натуральных киллеров и содержанием IL-8 [149].

Данных о формировании иммунологических реакций у детей от матерей с ГСД и ФПН крайне недостаточно и они зачастую противоречат друг другу. Можно лишь предполагать, что у этих детей реализуется универсальный механизм комплексного воздействия на иммунную систему, обусловленный тяжестью перинатального повреждения плода во время беременности. Другим аспектом проблемы является изучение возможности вакцинации новорожденных

этих групп, что и определило наш интерес к изучению клинических и иммунологических особенностей адаптации новорожденных от матерей с ГСД и ФПН в раннем неонатальном периоде.

1.3 Особенности и условия вакцинации новорожденных из групп высокого перинатального риска (от матерей с гестационным сахарным диабетом и фетоплацентарной недостаточностью)

Здоровые родители в современном обществе встречаются все реже. Женщина, вступающая в беременность и планирующая процесс вынашивания, не должна быть отягощена патологией, это необходимо для рождения здорового потомства [10]. Заболеваемость беременных женщин создаёт замкнутый цикл: женщина с патологией - страдающий плод – нездоровый ребенок [72, 120].

Ранее влияние на плод патологических факторов, влечет за собой более выраженные нарушения адаптационных возможностей у новорожденного, что затрудняет постнатальную адаптацию и повышает вероятность развития заболеваний в последующем [148].

Оценивая состояние беременной женщины и развивающегося плода в каждом конкретном случае, определены факторы риска, угрожающие как матери, так и её будущему ребенку. По данным статистики, в общей популяции женщин, беременность и роды высокого риска составляют от 10% до 26%, соответственно, дети, рожденные этими женщинами, относятся к группе перинатального риска. Своевременное выявление новорожденных высокого перинатального риска позволяет оценить ближайший и отдаленный прогноз для матери и её ребенка, и предпринять соответствующие меры по снижению неблагоприятных последствий [85].

Для полноценного внутриутробного развития плода важную роль играет состояние плаценты, которая обеспечивает плодово-материнский обмен, включая доставку энергетических веществ, выведение продуктов обмена, защиту от вредного влияния внешней среды. Она предопределяет развитие зародыша и жизнеспособность плода, являясь при этом провизорным органом. Под действием

эндогенных и экзогенных факторов могут возникнуть различные нарушения формирования плаценты. В таком случае наблюдается целый комплекс дисбаланса плацентарного метаболизма – фетоплацентарная недостаточность (ФПН), сопровождающаяся нарушением транспорта питательных веществ, газообмена, роста и развития плода. Происходит сбой трофической, дыхательной, регуляторно-гормональной функций плаценты [9, 19, 45, 74]. По Международной статистической классификации болезней ФПН входит в список основных причин смерти, являясь диагнозом патологического состояния плода и новорожденного. По известным данным в 20% случаев перинатальная смертность связана с патологией плаценты.

По скорости маточно-плацентарного кровотока оценивают интенсивность насыщения плода кислородом. При недостаточном количестве кислорода в тканях происходит нарушение метаболических процессов в трофобласте. При поражении даже трети сосудов, обеспечивающих плацентарное кровоснабжение, создаются условия для снижения темпов роста и развития плода. Компенсация нарушений в части плаценты влечет за собой увеличение энергетической потребности растущего плода. Многие осложнения беременности, а также соматическая патология матери может спровоцировать развитие плацентарной недостаточности. Так, например, при угрозе выкидыша частота ФПН составляет 50 - 70 %, при преэклампсии — 32 %, экстрагенитальной патологии — от 25 до 45%.

Как правило, выделяют группу риска по развитию плацентарной недостаточности, сюда включены женщины с отягощенным акушерским анамнезом (антенатальная гибель плода, преждевременные роды, инфекционные заболевания). Причиной ФПН могут быть пороки развития моче-половой системы, миомы, невынашивание в анамнезе. К факторам риска ФПН также относятся преэклампсия, многоводие, особенности предлежания плаценты, к экзогенным факторам можно отнести природные, социальные, стрессовые и др.

ФПН оказывает крайне негативное влияние на плод. При её прогрессировании снижается кровоток в мозговых артериях плода и развивается

ишемия головного мозга. Такие новорожденные часто рождаются с признаками асфиксии, гипоксическими нарушениями ЦНС, различными вариантами синдрома задержки развития плода (СЗРП) [9, 28, 32, 73, 85]. Большинство исследователей делает вывод, что при ФПН происходит нарушение иммунобиологических взаимодействий в системе мать-плацента-плод, инициируется каскад патологических процессов, развитие которых может приводить, с одной стороны, к гибели нервных клеток, а с другой - к формированию иммунологической недостаточности и как следствие к развитию инфекционных осложнений [19, 45, 51].

Существенное влияние на состояние новорожденных оказывают болезни эндокринной системы матери. Особого внимания заслуживает значительное увеличение числа беременных с гипергликемиями, или гестационным сахарным диабетом (ГСД). Применение с 2012г. новых критериев диагностики ГСД привело к увеличению его распространенности (HAPOStudy). Так, популяционная частота ГСД среди беременных женщин в мире колеблется от 1 до 14 % (в среднем 7%), однако в США (штат Калифорния) – это 25,5%, в Европе - 17,8%, хотя по расчетам ученых к 2030 году прогнозируемый показатель ГСД может достигнуть 49,3%. Факторами, предрасполагающими к возникновению ГСД во время беременности, являются возраст женщины, неблагоприятная наследственность по сахарному диабету, наличие проявлений ГСД в предыдущие беременности, нарушение углеводного обмена, ожирение и избыточная масса тела, артериальная гипертензия. Наиболее значимыми факторами риска для возникновения ГСД считаются осложненный акушерско-гинекологический анамнез, многоплодная беременность, применение вспомогательных репродуктивных технологий, патологическая прибавка массы тела [6, 17, 21, 76, 165, 175].

Хотя ГСД и относится к транзиторной патологии течения сахарного диабета именно во время беременности, это могло не волновать медицинское сообщество, если бы не наносило существенный вред здоровью матери и ребенка. Ведь именно ГСД ведет к возникновению угрозы преждевременных родов, преэклампсии, нарушению маточно-плацентарного кровотока, многоводию, нарушая тем самым

трофику плода и, как следствие, хроническая гипоксия во время беременности, нарушение адаптации в родах и раннем неонатальном периоде.

Основным для плода является высокий уровень глюкозы в крови, который сопровождается депонированием гликогена в паренхиматозных органах. Накопление гликогена в печени и миокарде сопровождается стимуляцией секреторной активности инсулярного аппарата поджелудочной железы плода. Данный процесс обуславливает превращение избыточного количества глюкозы в жировую ткань. Избыточное поступление глюкозы в организм плода, под воздействием факторов роста, способствует увеличению размеров печени, сердца, надпочечников и поджелудочной железы. Одновременно с этим происходит недостаточное развитие важнейших органов, которые должны обеспечивать в дальнейшем постнатальную адаптацию, а именно развитие ЦНС, сурфактантной системы легких, иммунной системы, а в тяжелых случаях и недоразвитие вилочковой железы. Часто при ГСД плацента характеризуется высокой метаболической активностью и повышенным потреблением кислорода, что приводит к уменьшению насыщаемости кислородом крови, поступающей к плоду, и как следствие формированию хронической гипоксии [17, 31, 79, 148, 165].

Даже с введением скринингового обследования и интенсивного лечения беременной с ГСД частота осложнений в раннем неонатальном периоде у новорожденных по данным различных авторов варьирует - 12-28%.

Состояние асфиксии сопровождает 30% детей от матерей с ГСД, несмотря на высокий адаптационный потенциал таких новорожденных. Со стороны ЦНС у новорожденных могут возникать клинические проявления церебральной ишемии, отека головного мозга, пери- и интравентрикулярных кровоизлияний. У этих детей отмечают неврологические нарушения в виде снижения мышечного тонуса и угнетения физиологических рефлексов, сменяющихся синдромом гипервозбудимости, в виде беспокойства, расстройства сна, тремора конечностей и срыгивания. Детей от матерей с ГСД, диагностированным по новым критериям и компенсированным на диетотерапии, относят к группе риска по развитию

синдрома дезадаптации и поэтому они нуждаются в наблюдении с целью оценки их адаптационных возможностей [17, 21, 31, 95, 82].

Дискутабельным и малоизученным остается вопрос о возможности вакцинации новорожденных от женщин с ГСД и ФПН в условиях перинатального центра. Медицинские отводы от прививок, зачастую необоснованные, ведут к тому, что дети из групп высокого риска с соматической и неврологической патологией оказываются беззащитными перед инфекционными заболеваниями, которые у них протекают особенно тяжело [23].

Сложившаяся ситуация является проблемой для всех перинатальных центров, и её решение нам видится в двух направлениях.

Во-первых, в связи с нарушениями периода ранней адаптации, значительное число новорожденных из групп перинатального риска в роддоме отводятся от прививок, что в значительной степени обусловлено боязнью развития у них поствакцинальных реакций и осложнений.

Что касается частоты возникновения поствакцинальных осложнений на прививку БЦЖ, то по данным литературы они составляют 0,02-1,2%. Чаще регистрируются местные реакции и лимфаденит (1:1000 – 1:10000). Поражение костей, возникающее после вакцинации БЦЖ, по классификации ВОЗ, относится к проявлениям диссеминированной БЦЖ-инфекции и не сопровождается летальным исходом. В литературе такие осложнения развиваются с частотой 1:3000 до 1: 100000000 и обозначаются терминами «БЦЖ-остит» или «БЦЖ-остеомиелит» и относятся к наиболее тяжелым.

Выделяют несколько причин осложнений при вакцинации БЦЖ: неправильный отбор детей на вакцинацию; нарушения техники внутрикожного введения препарата; реактогенность вакцины; заболевания в период формирования иммунитета [2, 48, 109, 119, 121, 190].

Снегирева И.И. и соавторы в своем исследовании отмечали, что у детей с БЦЖ-оститами наиболее часто регистрировалась сочетанная патология в виде перинатальной энцефалопатии (ПЭП), внутриутробной инфекции (ВУИ) острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ), малых аномалий развития сердца и

врожденных пороков, которые не являлись следствием первичных иммунодефицитов. В иммунограммах у таких детей, как правило, отмечали медленный иммунологический старт, снижение уровней IgG, IgA, нарушения в качественном и количественном составе клеточного звена иммунитета уменьшение количества Th, недостаточность рецепторов к ИЛ-12 и ИФН снижение лизоцима и фагоцитарного индекса [128].

По мнению других авторов [15] высокий риск реакций после введения вакцины может быть связан с наличием иммунодефицитных состояний. Тогда при введении живых микобактерий туберкулёза (вакцина БЦЖ), возникает риск непредсказуемой местной или диссеминированной инфекции. Любые иммунодефицитные состояния (первичные, вторичные) дают толчок развитию туберкулёза среди восприимчивых лиц. Авторы придерживаются мнения, что в первые 3-4 дня после рождения ребенка не всегда представляется возможным выявить первичный иммунодефицит, внутриутробное инфицирование или ферментопатию, поэтому в ряде случаев вакцинация БЦЖ должна быть отложена на более позднее время для выявления детей с дефектами иммунной системы. Кроме того, по мнению некоторых исследователей, ранняя вакцинация нарушает порядок формирования основных иммунных реакций, и негативно влияет на «созревание» иммунной системы новорожденного. В связи с этим высказываются предложения о необходимости переноса БЦЖ-вакцинации на конец 1-го года жизни ребенка. Пока это предлагается для благополучных по инфекции регионов и групп населения. В течение первого года жизни ребенка (в период самый насыщенный в плане вакцинации) должна быть возможность выявить первичный иммунодефицит и тем самым откорректировать план прививок, не рискуя здоровьем ребенка – эта позиция предложена рядом авторов, которые считают, что это во многом поможет предотвратить развитие осложнений у части детей с «поздним иммунологическим стартом» [65, 96, 108, 110, 115, 126, 132, 162, 172].

Леви Д.Т. [61, 92] и коллеги утверждают, что перинатальная патология у новорожденного может отрицательно влиять в процессе вакцинации и затруднять формирование полноценного иммунитета после прививки, что может привести к

низкой эффективности, и отсутствию должного защитного эффекта от туберкулеза.

Другой аспект проблемы – это возможность и необходимость иммунизации новорожденных из групп риска в условиях перинатального центра. Большинство авторов придерживается в этом вопросе единой точки зрения, суть которой заключается в необходимости разработки гибкой тактики иммунизации, предусматривающей исполнение сроков регламентированных прививочным календарем, с учетом индивидуальных особенностей организма ребенка, в основе которой лежит его иммунологическая компетентность при ответе на вакцинные антигены. Риск развития осложнений после прививки гораздо ниже, чем риск заболевания туберкулезом на территории с высокой его распространенностью [3, 15, 109, 120, 134, 141].

Мы солидарны со сторонниками мнения о том, что отсроченность вакцинации новорожденных на поздние сроки и необоснованные медицинские отводы повышают риск заболевания туберкулезом в условиях постоянного контакта с больными в домашних очагах или вне дома, при высокой распространенности и заболеваемости по всей территории России. По данным литературы в странах, которые отказались от массовой вакцинации новорожденных, при мнимом эпидемическом благополучии, был зарегистрирован рост заболеваемости детей в 2-4 раза, более чем в 3 раза увеличилось число случаев первичного инфицирования, при регистрации случаев туберкулезного менингита, который считают «стражем» эпидемии туберкулеза [55].

Что касается прививки против гепатита В новорожденным в роддоме, то по данным А.А.Баранова, перенос её с периода новорожденности на более старший возраст (три месяца), приведет к инфицированию ВГВ от 17 до 20 тыс. новорожденных [111].

Таким образом, проблема вакцинации новорожденных из групп высокого риска от женщин с ГСД и ФПН в календарные для прививок сроки в условиях перинатального центра пока что остается без решения, как и вопросы

иммунологической компетентности этих новорожденных. Решению этого вопроса и посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в период с 2013 по 2016 гг. на базе клиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург и кафедре «Эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Екатеринбург.

2.1. Материалы

Для анализа заболеваемости вирусным гепатитом В, туберкулезом и охвата прививками новорожденных против гепатита В и туберкулеза в г. Екатеринбурге и Свердловской области использованы данные официальной статистики Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области, МАУ «Городской центр медицинской профилактики», ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России за 2012-2016 годы.

Состояние здоровья родильниц и их новорожденных оценивали по материалам «Обменных карт беременных» (форма № 113/у), «Истории родов» (форма № 096/у), «Истории развития новорожденных» (форма № 097/у). Новорожденные дети наблюдались и проходили клинико-инструментальное обследование в отделении новорожденных и недоношенных детей. Иммунологические исследования выполнялись на базе лаборатории иммунологии и клинической микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ.

В результате сплошного когортного проспективного контролируемого исследования в качестве основных были сформированы 2 группы новорожденных, 1-я группа – новорожденные от матерей с гестационным

сахарным диабетом ($n = 45$) и 2-я группа – новорожденные от матерей с фетоплацентарной недостаточностью ($n = 52$). Группой контроля – 3-я группа - здоровые новорожденные в количестве 38 детей.

Критериями включения в основные группы были новорожденные гестационного срока 37-41 нед, родившиеся у матерей с ГСД и ФПН.

Критериями исключения были недоношенные новорожденные, новорожденные от женщин с В-20, доношенные новорожденные с любыми врожденными пороками развития, включая генетическую патологию.

У всех новорожденных (135 детей) производился забор пуповинной крови сразу после рождения для исследования иммунного статуса. В 1-е сутки жизни всем детям проводился забор периферической крови для исследования общего и биохимического анализа. Также в опытных группах оценивали гематологический и иммунологический профиль у новорожденных привитых и непривитых против вирусного гепатита В и туберкулеза в перинатальном центре по причине медицинских отводов и отказов родителей от вакцинации. Перед выпиской из роддома проводился опрос родильниц методом анкетирования по вопросам их отношения к вакцинации новорожденных. Повторное клинико-иммунологическое обследование и исследование периферической крови проводили через 1 месяц после выписки из родильного дома у 50 детей, в том числе у 32 детей из опытных групп и 18 детей из контрольной группы. Во время повторного визита в клинику в возрасте 1 месяца жизни проводился опрос родителей о состоянии здоровья ребенка и о его прививочном анамнезе в течение прошедшего месяца, изучение медицинской документации «История развития ребенка» ф. 112/у.

Заключительным этапом исследования был телефонный опрос родителей опытных и контрольной групп через 12 месяцев для уточнения их привитости на участке в соответствии с рекомендациями и в сроки, регламентированные Национальным календарем профилактических прививок. Всего были опрошены 99 респондентов, в том числе 75 из опытных и 24 из контрольной группы.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

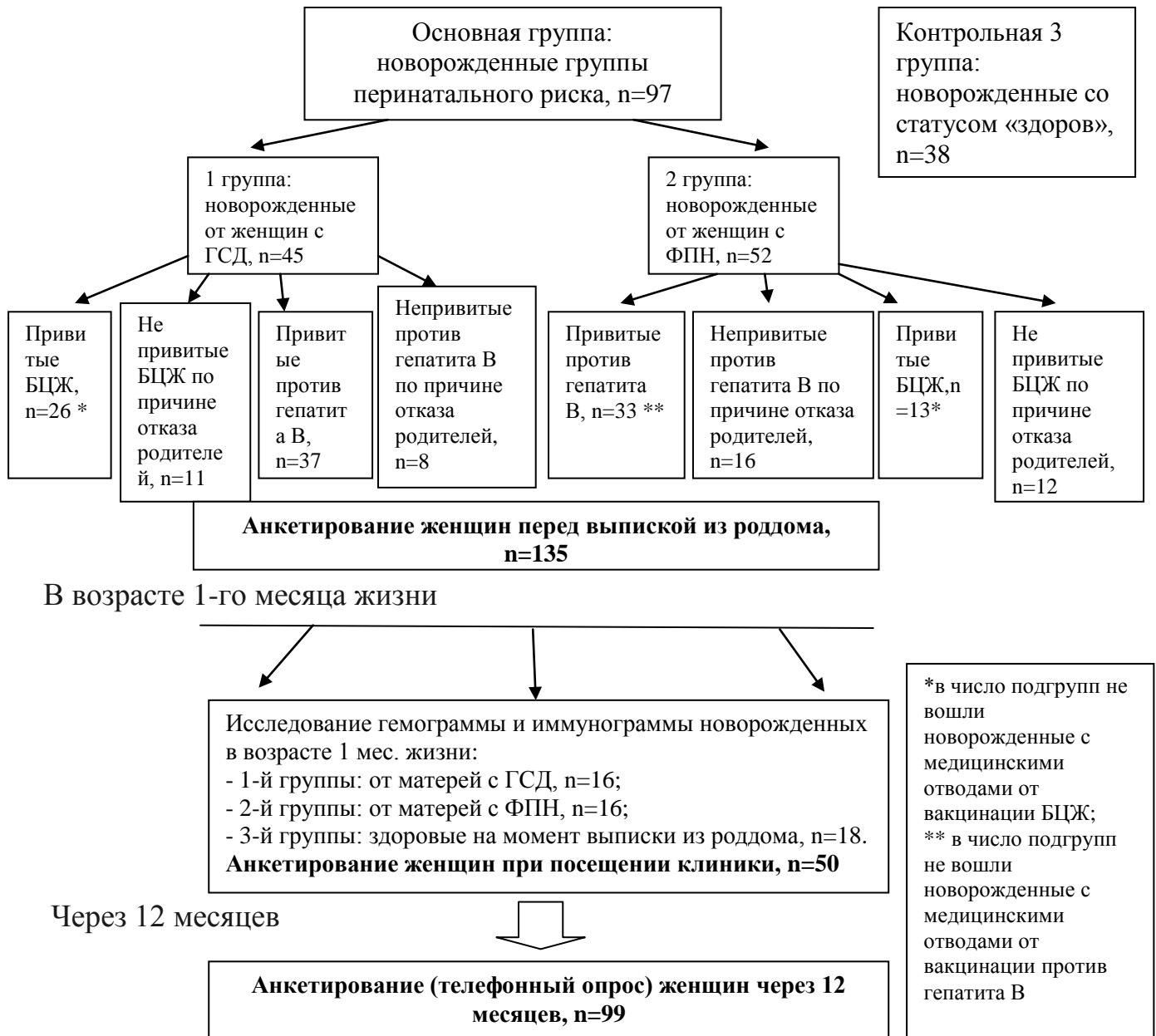


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

2.2. Методы

В качестве методов исследования использовали клинические, лабораторные, инструментальные, социологические, эпидемиологические, статистические (таблица 1).

Таблица 1 - Методы, виды и количество исследований

Методы исследования	Виды	Количество наблюдений
1	2	3
1. Анализ медицинской документации	Медицинская документация: - обменные карты беременных; - истории родов; - карты развития новорожденных - истории развития ребенка	135 135 135 50
2. Лабораторные	Гематологические исследования - гемоглобин, гематокрит, индексы эритроцитов, количество форменных элементов периферической крови, формула крови: - 1 сутки жизни; - 1 месяц жизни	2025 750
	Биохимические исследования крови – общий белок, фракции билирубина, глюкоза, СРБ: - 1 сутки жизни	810
	Иммунологические исследования - лейкоциты, лимфоциты, CD3, CD19, CD4, CD8, CD23, CD16/56 (NK), CD4/CD8, Ig A, Ig G, Ig M, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-4, TNF- α , IFN- γ , IgE: - пуповинная кровь; - 1 месяц жизни	2700 1000
3. Инструментальные	Рентгенологическое обследование грудной клетки: - родильниц на 2 сутки после родов; - новорожденных - НСГ	135 13 29
4. Социологические	Анкеты, заполненные: - родильницами; - матерями через 1 месяц; - при телефонном опросе	162 50 99
	Всего обработано единиц информации	8 228

Лабораторные. Определение гемоглобина, гематокрита, индексов эритроцитов, количества форменных элементов периферической крови, формула крови, СОЭ проводили с использованием анализатора «ABX Micros 60-OT18» (Франция). Для определения концентрации общего белка проводили на универсальном автоматическом биохимическом анализаторе «HUMASTAR 600» (Германия). Определение билирубина и его фракций в сыворотке крови проводилось фотометрическим колориметрическим DCA методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Сапфир 400» (Япония) с использованием наборов для определения фирмы «HUMAN» (Германия).

Проводили иммунофенотипирование лимфоцитов (CD3 (Т-лимф), CD19 (В-лимф), CD4 (Т-h), цитотоксические Т-лимфоциты CD8, CD23, CD16/56 (NK), CD4/CD8) методом проточной лазерной цитофлюориметрии на анализаторе «FACS Calibur» фирмы «BectonDickinson» (США) с применением наборов моноклональных антител.

Количественное определение иммуноглобулинов сыворотки крови проводили стандартным методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по G. Mancini et al. (1965).

По В. Гашковой выполняли определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Затем измеряли уровень ЦИК на спектрофотометре при длине волны 450 нм, результат учитывали в единицах экстинции.

Методом иммуноферментного анализа определяли уровень медиаторов межклеточного взаимодействия в сыворотке крови. Методика постановки реакции и оценка полученных результатов проводились по рекомендациями фирм-изготовителей реагентов:

- содержание IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α определяли с использованием наборов фирмы «Bender Medsystems» (Австрия)

Инструментальные. Рентгенологическое обследование грудной клетки женщин на 2 сутки после родов и новорожденным по показаниям проводилось на рентгенографическом аппарате Stephanix.

Нейросонографическое (НСГ) исследование проводили на аппарате «Panther»

V&KMedical (Дания) по стандартным методикам на 3-и сутки жизни новорожденных.

Социологические. Для опроса женщин при выписке из роддома, при посещении учреждения через месяц, при телефонном опросе применяли специально разработанные нами формы анкет (приложение А, Б, В).

Статистические. При статистической обработке результатов исследования использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows 98, «Statistica 7.0» с предварительной оценкой нормальности распределения. Данные приводились в виде средней величины и среднеквадратичного отклонения при нормальном распределении признака. Достоверные различия между группами оценивали при использовании критерия Стьюдента. При сравнении двух групп, при нормальном распределении показателей достоверным считали различие при уровне значимости $p < 0,05$ (Гублер Е.В. и соавт., 1973; Реброва О.Ю., 2003), в случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони (Гланц С., 1999) - различия считались статистически достоверными, если уровень значимости не превышал 0,017. Так как большинство исследуемых показателей имеют распределение, отличающееся от нормального, проводился интерквартильный анализ с вычислением медиан (Me), квартилей (P25%-P75%). Различия иммунологических показателей в сравниваемых независимых группах определялись по непараметрическому критерию Манна-Уитни, Красселу-Уолису. Значимость различий частот на группах осуществлялась с помощью составления таблиц сопряженности с вычислением критерия хи-квадрат.

Сравнение показателей по периодам времени (пуповинная кровь, периферическая кровь 1-е сутки жизни с показателями через 1 мес. жизни) проводился с помощью парного критерия Вилкоксона.

С помощью процедуры дискриминантного анализа определяли информативность показателей, применяли при этом прикладную программу SPSS версия 22. Корреляционный анализ применяли для исследования взаимосвязи между параметрами, при этом вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (r). Значимость различий коэффициентов корреляции на группах определялась с

помощью Т-теста, согласно регламента Statistica7,0. Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Анализ происходящих во времени изменений показателей заболеваемости групп населения проводился на основании анализа уровней динамического ряда (Кучеренко В.З., 2000).

Все женщин были проинформированы о проведении исследования, от них получено письменное информированное согласие на участие и разрешение на использование биологических материалов (ребенка) в научных целях. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОЦЕССА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ И ФАКТОРЫ ИХ ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ

3.1 Вакцинопрофилактика гепатита В и туберкулеза у новорожденных в перинатальных центрах города Екатеринбурга

Перинатальные центры третьего уровня осуществляют амбулаторную, консультативно-диагностическую, медико-реабилитационную помощь наиболее сложному контингенту беременных и новорожденных, а также медицинскую помощь по выхаживанию недоношенных детей, в том числе с экстремально низкой массой тела (до 1000 г). На уровне перинатального центра меняются подходы к обоснованию сроков вакцинации новорожденных, увеличивается количество детей непривитых по причине медицинских отводов от прививок.

Все больше неонатологов-педиатров отмечают неправомерное уравнивание всех получающих прививки детей в жестких рамках Национального календаря, рассчитанного на усредненного по иммунологической реактивности ребенка. Ряд педиатров считает, что увеличение количества детей с перинатальной патологией требует индивидуального подхода к решению вопроса вакцинации детей с профильной патологией и необходимости отступления от «стандартной» схемы прививок [19]. В перинатальных центрах чаще, чем в родильных домах, возникают проблемы своевременной вакцинации новорожденных, так как прививки против вирусного гепатита В и туберкулеза в соответствии с Национальным календарем проводятся в раннем неонатальном периоде и по времени совпадают с этапом лечения и реабилитации новорожденного, что предполагает временный медицинский отвод от вакцинации.

С другой стороны дети, не получившие прививки против вирусного гепатита В и туберкулеза в декретированные сроки в дальнейшем подвергаются риску заражения, тем более, что ситуация по данным инфекциям на большинстве территорий России достаточно нестабильная.

Заболееваемость туберкулезом в Свердловской области, несмотря на устойчивую тенденцию к её снижению в среднем на 3,7 % в год, по показателям инцидентности и превалентности, или распространенности, более чем в 1,5 раза превышает таковую по РФ (рисунок 2).

Напряженная эпидемическая ситуация по туберкулезу сохраняется как в целом по Свердловской области, так и в г.Екатеринбурге. Несмотря на стабильно высокий уровень заболеваемости туберкулезом жителей города, начиная с 2012 г., сохраняется неблагоприятная тенденция к её росту со среднегодовым темпом прироста по впервые выявленным больным, на 1,1 %. Индикатором неблагополучия территории по туберкулёзу является высокий уровень впервые выявленных случаев туберкулеза у детей до 1 года. В Свердловской области в 2015г. заболеваемость туберкулезом детей до 1 года была выше уровня 2012г. в 2,2 раза, а в 2016г. – в 1,3 раза. За анализируемый период времени имела место устойчивая тенденция к росту заболеваемости в этой возрастной когорте, со среднегодовым темпом прироста 2,4% (рисунок 3).

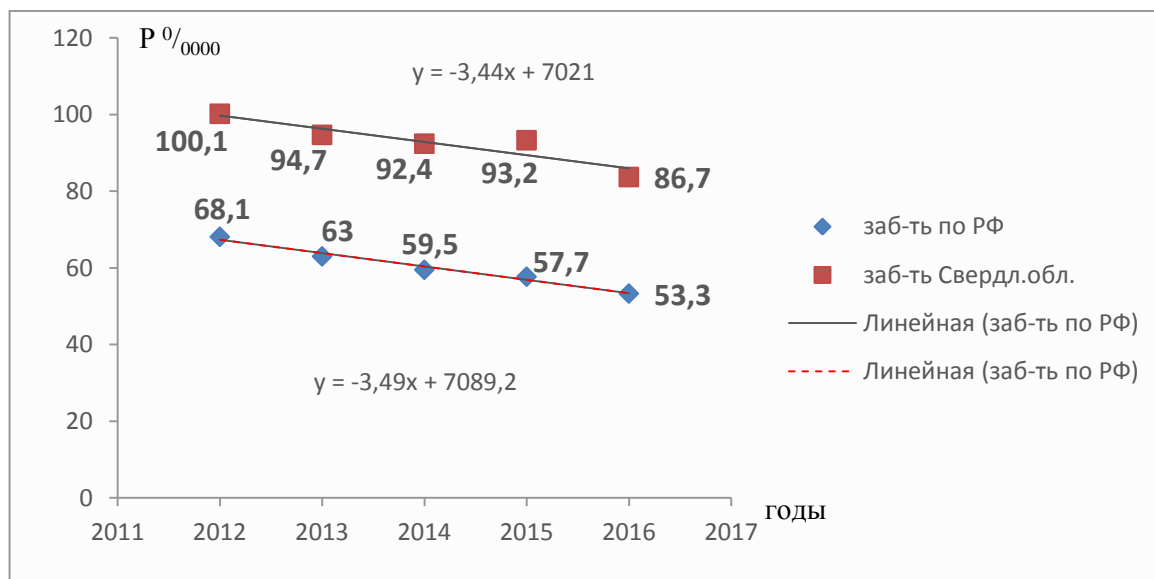


Рисунок 2 - Заболеваемость туберкулезом жителей Свердловской области и Российской Федерации с 2012 по 2016 гг. (на 100 тыс. населения)

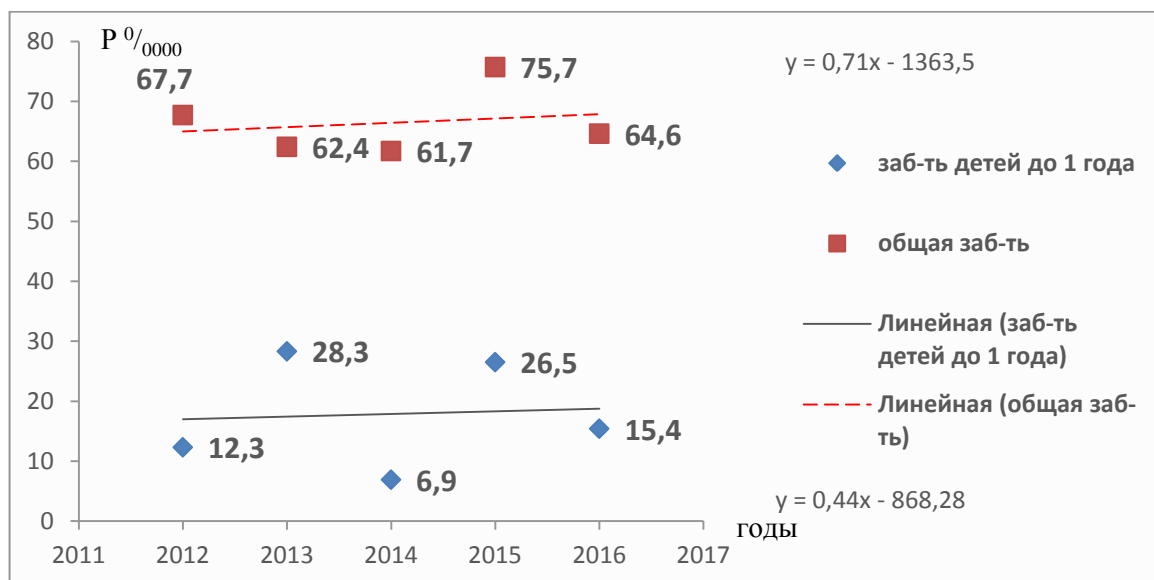


Рисунок 3 - Заболеваемость туберкулезом детей до 1 года и всех жителей г.Екатеринбурга в период с 2012 по 2016гг. (на 100 тыс. соответствующего контингента)

Ситуация по распространенности туберкулеза среди детей усугубляется еще и тем, что в динамике за анализируемый период доля новорожденных, вакцинированных БЦЖ в роддоме, постоянно снижается. Так если в 2013 году против туберкулеза были вакцинированы $97,3\% \pm 0,07$ (95% ДИ: 97,2-97,4) от числа подлежащих прививке детей, то в 2016г. – только $75,9\% \pm 0,2$ (95% ДИ: 75,5-76,3). Причина отводов от вакцинации – это возможно боязнь вакцинальных реакций и осложнений. Однако, как показали данные по их учету, доля поствакцинальных реакций и осложнений после прививки БЦЖ в эти годы была незначительной и в динамике даже снижалась [100, 101]. Так если в 2012г. было зарегистрировано 2,9 вакцинальных осложнений на каждые 10 тыс. привитых БЦЖ, то в 2016г. – таких было всего $0,7^0/000$ (рисунок 4).

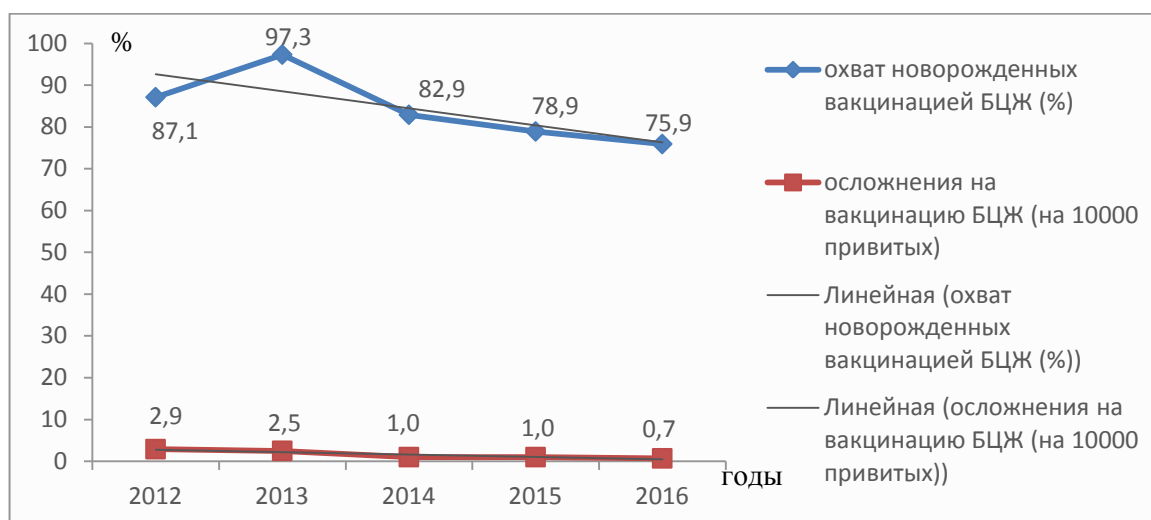


Рисунок 4 - Полнота охвата прививкой БЦЖ новорожденных в Свердловской области в 2012-2016 гг.(%), и количество поствакцинальных осложнений (на 10 тыс. привитых)

В г.Екатеринбурге функционирует три перинатальных центра 3 уровня: Городской перинатальный центр (ГПЦ), Областной перинатальный центр (ОПЦ), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» - ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (НИИ ОММ). Следует отметить, что в ГПЦ и ОПЦ, помимо беременных групп высокого риска, наблюдаются женщины прикрепленных районов города Екатеринбурга и Свердловской области с физиологически протекающей беременностью, в то время как в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ наблюдаются только беременные из групп высокого риска - это жительницы Свердловской области и 2-х Федеральных округов: Уральского и Приволжского.

Анализ полноты и своевременности охвата прививками против гепатита В и туберкулеза новорожденных в перинатальных центрах г.Екатеринбурга показал, что в период с 2012 по 2016гг. доля новорожденных, получивших первую прививку против гепатита В не превышала 80,0%. Более благополучной была ситуация в ГПЦ, где в течение пяти лет полнота охвата прививками против гепатита В составляла 72,0-73,0 %. Несколько выше привитость против гепатита В была в ОПЦ, хотя и здесь в динамике имело место снижение доли привитых с 84,3 %±0,5 (95% ДИ: 83,3-85,3) в 2012 году до 67,6%±0,8 (95% ДИ:66,0-69,2) в 2016 году. В НИИ ОММ охват прививками против гепатита В в те же годы не

превышал 67,0%, составляя в среднем только 60,7 %. Такой охват первой вакцинацией против гепатита В новорожденных в значительной мере был обусловлен отказами матерей от прививки из-за боязни вакцинальных реакций и осложнений. В результате от 30 до 40% детей не получали первичной вакцинации против вирусного гепатита В в роддоме и выписывались на участок без прививки (рисунок 5). Несмотря на то, что начиная с 2012 года в Свердловской области среди детей до 1 года не регистрировали случаи острого вирусного гепатита В, среди жителей области имеет место значительная распространенность хронических форм вирусного гепатита В и HBsAg – носительства, что требует оптимизации сроков вакцинации против вирусного гепатита В. Следует отметить, что эксперты ВОЗ считают полноту охвата прививками против гепатита В в роддоме индикатором качества прививочной работы территории и ориентируют на 95% охват этой прививкой в первые 24 часа жизни.

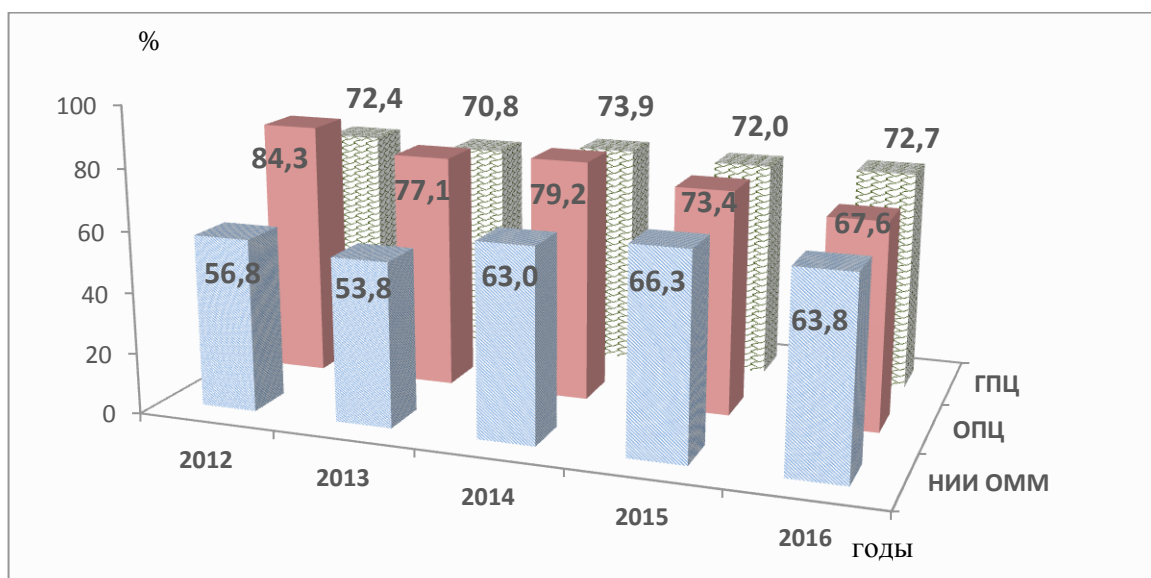


Рисунок 5 - Привитость против гепатита В новорожденных в Перинатальных центрах г.Екатеринбурга в 2012-2016 гг. (%)

Относительно прививок против туберкулеза по отдельным учреждениям родовспоможения имели место расхождения в показателях полноты охвата вакцинацией. В период с 2012 по 2016 гг. доля новорожденных привитых против туберкулеза в перинатальных центрах постоянно снижалась, при этом наиболее нестабильная ситуация по прививкам против туберкулеза сложилась в НИИ

ОММ. Так, если в ОПЦ доля привитых в 2016г. по сравнению с 2012г. уменьшилась на 15,9% или с $78,3\% \pm 0,6$ (95 % ДИ: 77,1-79,5) до $62,4\% \pm 0,8$ (95% ДИ: 60,8-64,0), в ГПЦ, за те же годы, на 7,3% или с $68,6\% \pm 0,7$ (ДИ: 67,2-70,0) до $61,3\% \pm 0,7$ (95% ДИ: 59,9-62,7), то в НИИ ОММ доля привитых снизилась на 34,8%, и в 2016г. она достигла критического уровня в $17,9\% \pm 0,6$, т.е. отличалась от аналогичного показателя по 2-м другим перинатальным центрам на 44,5 и 43,4% соответственно.

В целом в перинатальных центрах г. Екатеринбурга охват вакцинацией БЦЖ новорожденных за последние 5 лет не превышал 43,8% (рисунок 6)

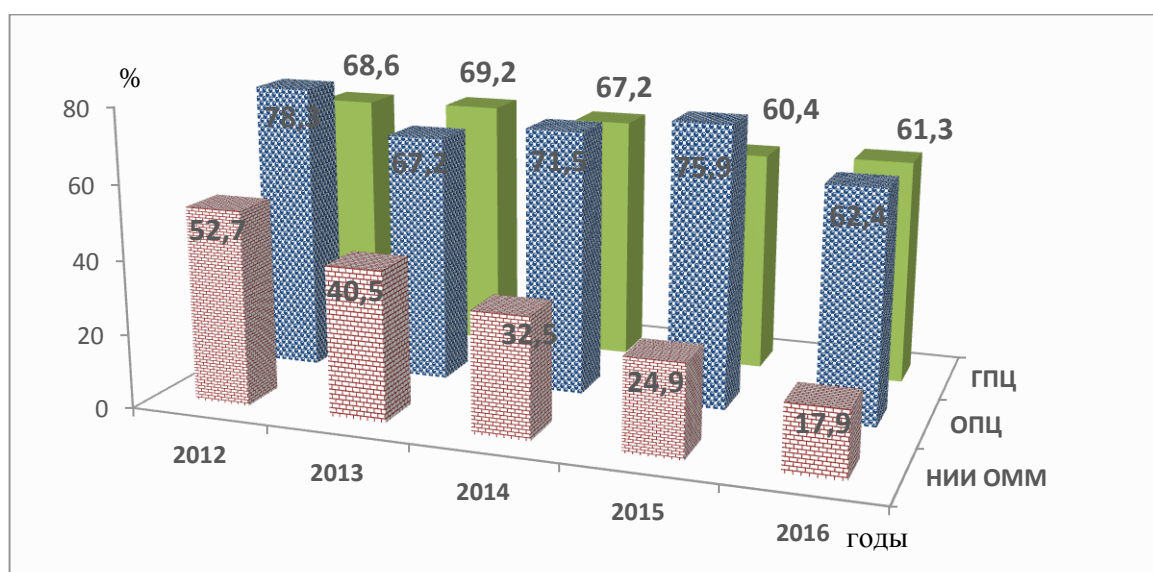


Рисунок 6 - Привитость против туберкулеза новорожденных в Перинатальных центрах г. Екатеринбурга в 2012-2016гг. (%)

Полнота охвата вакцинацией новорожденных в родильных домах г.Екатеринбурга, принимавших роды у пациенток с неотягощенной беременностью соответствовала по прививкам против гепатита В показателю 85-87%, по прививкам против туберкулеза - 87-90% (рисунок 7, 8)

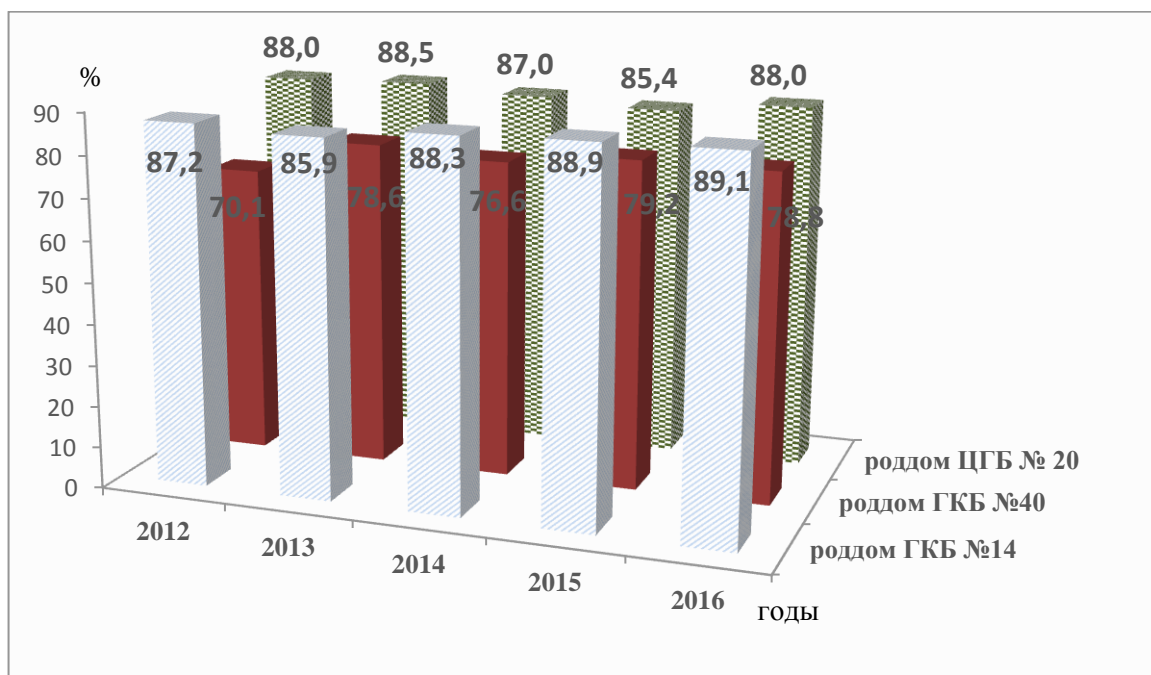


Рисунок 7 - Привитость против гепатита В новорожденных в родильных домах г.Екатеринбурга в 2012-2016гг. (%)

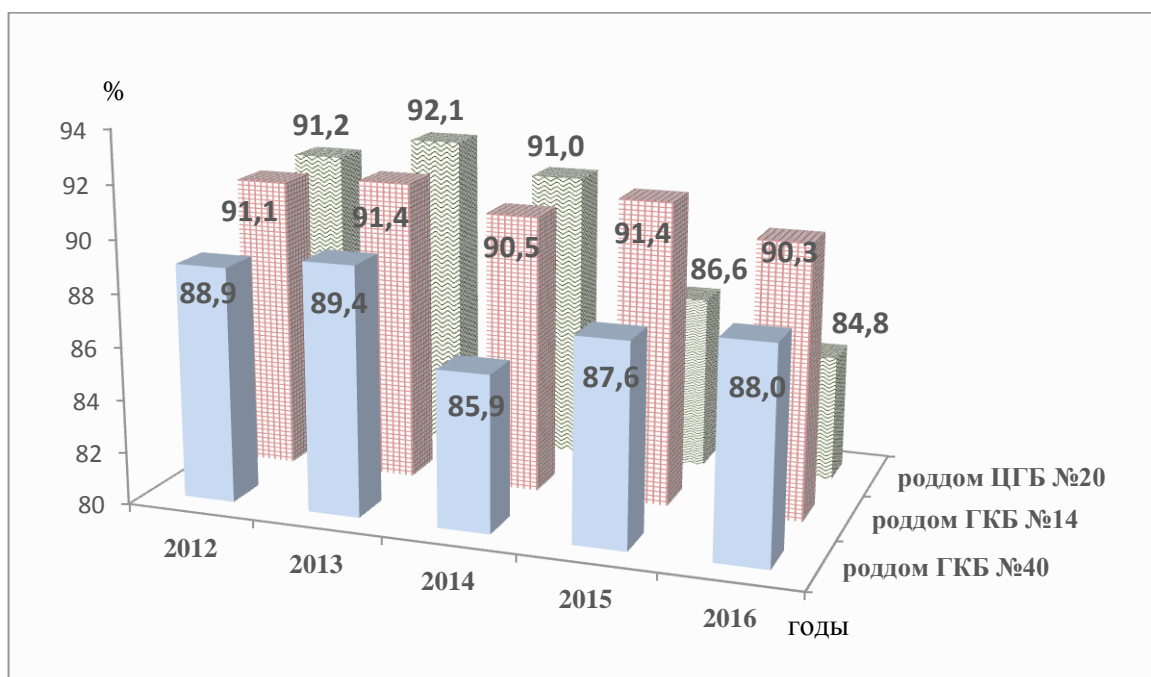


Рисунок 8 - Привитость против туберкулеза новорожденных в роддомах г.Екатеринбурга в 2012-2016гг. (%)

Учитывая неоднозначность сложившейся ситуации, на примере перинатального центра 3Б уровня (НИИ ОММ) в период с 2012 по 2016 гг. был проведен углубленный анализ причин низкого охвата вакцинацией против вирусного гепатита В и туберкулеза новорожденных из групп перинатального риска.

С апреля 2012 года, когда Российская Федерация перешла на новые критерии живорождения, особенностью работы перинатального центра стало выхаживание детей с массой тела менее 1000 грамм. При этом из года в год все большее число детей в раннем неонатальном периоде стали нуждаться в реанимационной помощи и продолжительной реабилитации (рисунок 9). Именно недоношенные дети составляют основную когорту непривитых против туберкулеза и гепатита В. Степень недоношенности ребенка в дальнейшем определяет условия и продолжительность его выхаживания в клинике, а также тактику вакцинации. Как правило, этот период занимает не менее 2-х месяцев. В таких случаях детей можно было бы вакцинировать по окончании периода реабилитации и достижению ими массы тела в 2300 г, однако этого не происходит и ребенок выписывается без прививок в поликлинику по месту жительства, где он прививается под патронажем участкового врача в более старшем возрасте.

Ещё одной проблемой стали прививки недоношенных новорожденных. Из числа недоношенных детей выделяют новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) – от 500 до 999 г, очень низкой массой тела (ОНМТ) – от 1000 до 1499 г, и с низкой массой тела при рождении – более 1500 г (рисунок 10).

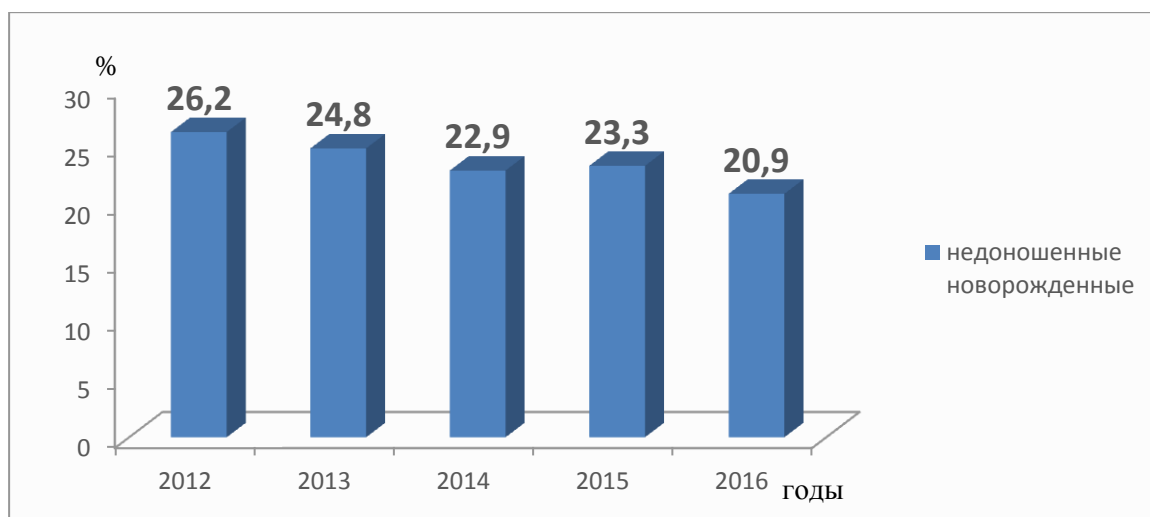


Рисунок 9 - Доля недоношенных новорожденных по ФГБУ "НИИ ОММ" МЗ РФ за 2012-2016гг. (%)

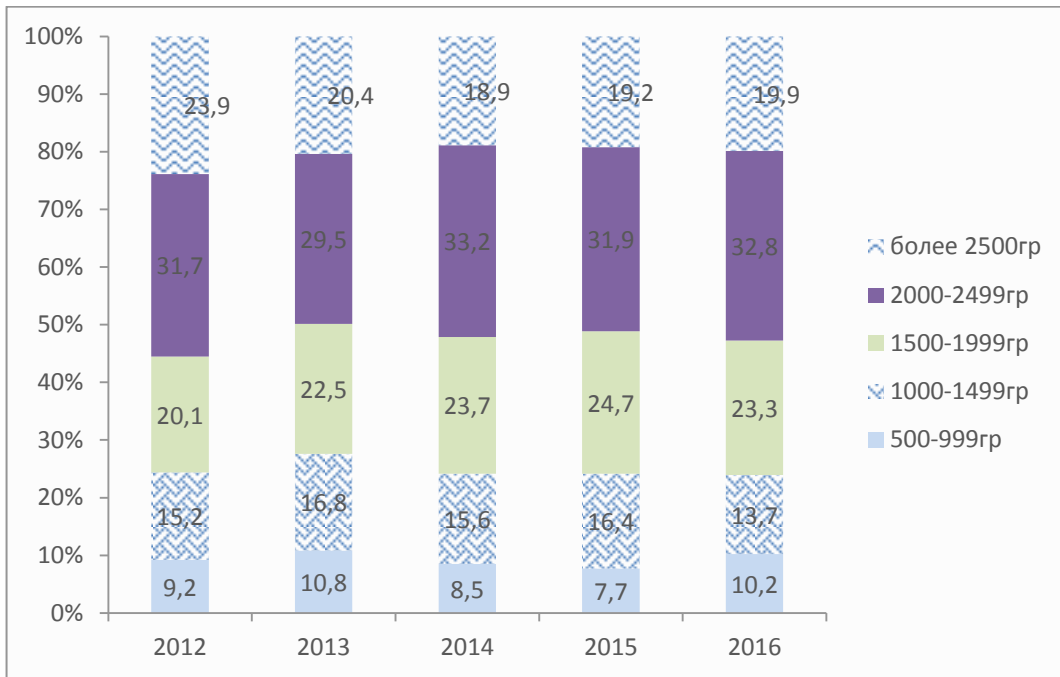


Рисунок 10 - Масса тела недоношенных новорожденных по ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ за 2012-2016гг. (%)

Из родившихся в НИИ ОММ, доля новорожденных с массой тела при рождении от 1500 до 1999 г и от 2000 до 2499 г составляла более половины и в динамике увеличилась по каждой из весовых категорий на 3,7%, 1,4% соответственно (рисунок 10). Новорожденные с такой массой тела не могут быть вакцинированы в родильном доме в установленные Национальным календарем профилактических прививок сроки, так как подлежат лечению и реабилитации в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей. В дальнейшем, только по достижении соответствующей массы тела, они могут быть привиты, т.е. это возможно только перед выпиской из клиники.

Из числа родившихся в НИИ ОММ, подлежали реабилитации в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), либо отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) до 30% детей (таблица 2).

Таблица 2 - Доля новорожденных, получивших лечение в ОРИТН или ОПННД в раннем неонатальном периоде (2012-2016 гг.)

Год	Количество рожденных живыми детей	Количество новорожденных подлежавших реабилитации		в том числе в			
				ОРИТН		ОПННД	
		Абс.	%±m	Абс.	%±m	Абс.	%±m
2012	2541	836	32,9±0,9	389	46,5±1,7	447	53,5±1,7
2013	3162	963	30,5±0,8	465	48,3±1,6	498	51,7±1,6
2014	3589	1151	32,1±0,8	405	35,2±1,4	746	64,8±1,4
2015	3787	1136	30,0±0,7	465	40,9±1,4	671	59,1±1,4
2016	4000	1341	33,5±0,7	481	35,9±1,3	860	64,1±1,3

В настоящем исследовании мы не ставили перед собой задачи оценить вакцинацию детей по окончании лечения в ОПННД, однако считаем, что именно на втором этапе выхаживания есть реальная возможность вакцинации ребенка перед выпиской.

Анализ полноты и своевременности охвата прививками новорожденных в НИИ ОММ показал, что доля вакцинированных против гепатита В из года в год увеличивалась в среднем на 3,3% в год, тогда как по вакцинации против туберкулеза имела место противоположная тенденция в виде ежегодного снижения числа вакцинированных на 23,6% преимущественно по медицинским отводам от прививки (рисунок 11). Так за 5 анализируемых лет число медицинских отводов от вакцинации БЦЖ в НИИ ОММ увеличилось с 6,5 % в 2012г. до 28,2 % в 2016 г., и соответственно количество непривитых против туберкулеза детей за 5 лет выросло до 43,8% (таблица 3).

Таблица 3 - Медицинские отводы от вакцинации против гепатита В и туберкулеза новорожденных в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ в 2012-2016 гг.

Год	Количество рожденных живыми детей	Из них с медицинскими отводами от вакцинации:			
		против гепатита В		против туберкулеза	
		Абс.	%±m	Абс.	%±m
2012	2541	514	20,2±0,8	165	6,5±0,5
2013	3162	585	18,5±0,7	351	11,1±0,6
2014	3589	552	15,4±0,6	422	11,7±0,5
2015	3787	571	15,1±0,6	564	14,9±0,6
2016	4000	520	13,0±0,5	1131	28,2±0,7

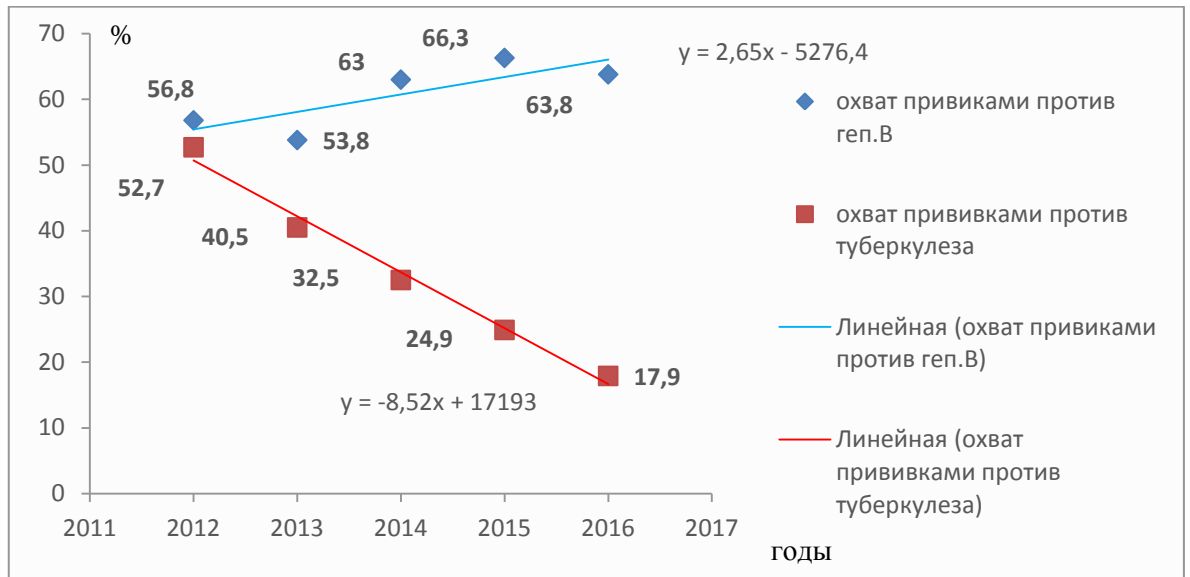


Рисунок 11 - Привитость против гепатита В и туберкулеза новорожденных в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ с 2012 по 2016гг.

При анализе структуры медицинских отводов от вакцинации БЦЖ в отделении новорожденных НИИ ОММ, было установлено, что наиболее частыми причинами медицинского отвода от прививки были анемия, при уровне гемоглобина менее 150 г/л, гипербилирубинемия, при показателях общего билирубина крови более 256 мкмоль/л, перинатальные поражения ЦНС (церебральная ишемия II, III степени, внутрижелудочковое кровоизлияние I степени). Имели место сложности с определением возможности вакцинации детей от матерей с сахарным диабетом (СД), гестационным сахарным диабетом (ГСД). По данной патологии НИИ ОММ является профильным учреждением. Несмотря на то, что данная патология не обозначена в перечне абсолютных противопоказаний к прививке против гепатита В и туберкулеза трудности вакцинации таких новорожденных состоят в том, что они имеют высокую манипуляционную нагрузку, так как нуждаются в постоянном мониторинге уровня глюкозы в крови. В первые 3-е суток - это каждые 3-4 часа и далее до 6-го дня 1 раз в сутки. В такой инвазивной нагрузке порой не просто вакцинировать новорожденного еще против 2-х инфекций. Помимо выше приведенной ситуации в структуре медицинских отводов значимая доля принадлежит гемолитической болезни новорожденного (ГБН), доля которой составляет порядка 20-30%.

Определенной, но не столь значимой причиной отвода от вакцинации являются перинатальный контакт по инфекции В-20, сифилису, туберкулезу и др. Вакцинация против туберкулеза детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции сравнительно недавно введена в практику неонатологов Свердловской области, хотя по сию пору нет единого мнения о целесообразности прививать этих детей в роддоме. Есть проблемы с иммунизацией новорожденных с внутриутробными аномалиями развития, новообразованиями. Следует учесть что в сложных клинических ситуациях недостаточно 3-5 дней, т.е. того времени которое ребенок находится в роддоме, для принятия ответственного решения о его вакцинации против 2-х инфекций (таблица 5).

В НИИ ОММ концентрируются не только беременные с СД/ГСД, но и женщины, беременность которых осложнена фетоплацентарной недостаточностью, влияние которой на плод многокомпонентно и порой трудноуправляемо. Так, в 2016г. каждая вторая беременная родоразрешалась с СД/ГСД, каждая пятая – с фетоплацентарной недостаточностью (таблица 4).

Таблица 4 - Количество родов, осложненных ГСД и ФПН в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ в 2012-2016гг.

Год	Количество родов	Из них на фоне:			
		Сахарного диабета (в т.ч. ГСД)		Фетоплацентарной недостаточности	
		Абс.	%	Абс.	%
2012	2506	315	12,6±0,7	1011	40,3±0,9
2013	2875	771	26,8±0,8	971	33,8±0,9
2014	3467	1526	44,0±0,8	1053	30,4±0,8
2015	3650	2213	60,6±0,8	934	25,6±0,7
2016	3703	1946	52,6±0,8	779	21,0±0,7

Таблица 5 - Структура медицинских отводов от прививки против туберкулеза новорожденных ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (2012-2016гг.)

Год	Количество рожденных живыми детей	Из них с медотводами от вакцинации БЦЖ		в том числе по причинам (%):										
		Абс.	%±m	ГБН (среднетяжелая и тяжелая форма) (P55)	Анемия (P61)	Перинатальный контакт по инфекции В-20 (Z20.6)	Перинатальный контакт по туберкулезу (Z20.1)	Перинатальный контакт по сифилису (Z20.2)	Гипербилирубинемия (P59)	СЗРП (P05.1)	ПП ЦНС (P91.0, P52.0)	ВУИ (P39)	новорожденные от матерей с СД/ГСД (P70, P70.1)	другое (ВПР, генетическая патология, новообразования)
2012	2541	165	6,5±0,5	4,3	16,4	4,2	2,4	0	22,6	7,3	16,9	18,2	3,3	4,4
2013	3162	351	11,1±0,6	0	16,2	6,0	0,8	0	23,4	7,1	20,2	10,0	12,3	4,0
2014	3589	422	11,7±0,5	8,5	27,9	2,8	0,7	1,9	16,1	3,3	6,6	9,3	20,3	2,6
2015	3787	564	14,9±0,6	3,5	21,3	4,1	1,4	0,9	21,8	1,1	19,0	5,6	17,9	3,4
2016	4000	1113	28,2±0,7	4,7	22,7	3,1	0,6	0,8	17,9	2,6	15,7	7,8	20,4	3,7

Что касается отказов матерей от вакцинации детей в роддоме, то за анализируемый период доля отказавшихся от прививки против гепатита В постоянно снижалась, в среднем на 3,4% в год, тогда как доля отказов от прививки против туберкулеза постоянно увеличивалась и в 2016г. составила 20,3%, против 7,9% в 2012г. (таблица 6)

Таблица 6 - Частота отказов от прививок против гепатита В и туберкулеза в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ в 2012-2016гг.

Год	Количество рожденных живыми детей	Из них отказались от вакцинации:			
		против гепатита В		против туберкулеза	
		Абс.	%	Абс.	%
2012	2541	584	22,9±0,8	202	7,9±0,5
2013	3162	877	27,7±0,8	568	17,9±0,7
2014	3589	775	21,6±0,7	848	23,6±0,7
2015	3787	706	18,6±0,6	1144	30,2±0,7
2016	4000	926	23,2±0,7	811	20,3±0,6

Таким образом, на основании полученных материалов можно констатировать, что вакцинация новорожденных в условиях перинатального центра имеет свои особенности: концентрация большого числа пациенток из групп высокого риска, формирует когорту детей с нарушениями периода ранней адаптации. В дальнейшем эти новорожденные нуждаются в лечении в условиях реанимационного отделения, с последующей реабилитацией в отделении патологии новорожденных. Основными причинами непривитости доношенных новорожденных в перинатальном центре 3 уровня являются анемия, гипербилирубинемия и перинатальные поражения ЦНС. Наряду с этим в последние годы увеличилась доля женщин отказывающихся от прививок детям в роддоме, что не позволяет дать однозначного ответа на вопрос о мотивах этих отказов. Нельзя не согласиться, что в условиях перинатального центра определенная доля новорожденных подлежат лечению в отделениях второго и третьего этапов выхаживания, где по окончании периода реабилитации складываются более благоприятные условия для вакцинации детей, которые выписываются на участок. Однако вопросы вакцинации детей из групп перинатального риска в родильном доме по сию пору является предметом

постоянных дискуссии среди педиатров-неонатологов. Учитывая то, что в соответствии с профильностью НИИ ОММ значительную долю составляют пациентки с ГСД и ФПН, мы приняли решение определить возможности и условия иммунизации против вирусного гепатита В и туберкулеза новорожденных соответствующих групп перинатального риска.

3.2 Клиническая характеристика новорожденных из групп высокого перинатального риска от женщин с гестационным сахарным диабетом и фетоплацентарной недостаточностью в раннем неонатальном периоде

Здоровье ребенка определяется состоянием здоровья женщины, вынашивающей беременность. На возникновение той или иной патологии плода, а в дальнейшем и новорожденного могут повлиять как соматические, так и гинекологические заболевания женщины, а также осложнения течения беременности. Для оценки влияния здоровья матери и особенностей течения беременности на состояние ранней адаптации новорожденных в двух основных и контрольной группах дана сравнительная клинико-анамнестическая характеристика женщин до и во время беременности. В процессе исследования оценивали социальный статус женщины, её возраст, наличие генитальной и экстрагенитальной патологии, гинекологический и акушерский анамнез, течение настоящей беременности и родов.

Женщины были сопоставимы по возрасту, социальному статусу и уровню образования. В обеих опытных группах преобладали полные семьи.

У женщин с ФПН несколько чаще, чем у женщин с ГСД и в контрольной группе имела место патология со стороны системы кровообращения и заболевания мочеполовой системы. Как правило, именно заболевания системы кровообращения, такие как гипертоническая болезнь, артериальная гипертензия, врожденные и приобретенные пороки сердца сопровождаются выраженными изменениями материнской гемодинамики и микроциркуляции, приводящими к нарушению маточно-плацентарного кровообращения.

В группе женщин с гипергликемией несколько чаще диагностировали заболевания эндокринной системы и нарушения обмена веществ. Другую патологию в анализируемых группах регистрировали с одинаковой частотой и у незначительного числа беременных (таблица 7).

Таблица 7 - Экстрагенитальная патология матерей в анализируемых группах

Класс заболеваний по МКБ 10	Матери 1-й группы новорожденных, n=45		Матери 2-й группы новорожденных, n=52		Матери 3-й группы новорожденных, n=38		Уровень значимости (p)
	Абс.	%±m (95%ДИ)	Абс.	%±m (95%ДИ)	Абс.	%±m (95%ДИ)	
1	2	3	4	5	6	7	8
Класс IX. Болезни системы кровообращения. (пороки сердца, гипертоническая болезнь, артериальная гипертензия)	6	13,3±5,1 (3,1-23,5)	11	21,2±5,7 (9,8-32,6)	6	15,8±5,9 (4,0-27,6)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (хронические пиелонефриты, циститы)	6	13,3±5,1 (3,1-23,5)	13	25,0±6,0 (13,0-37,0)	5	13,2±5,5 (2,2-24,2)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (заболевания щитовидной железы, нарушения жирового обмена)	13	28,9±6,7 (15,5-42,3)	11	21,2±5,7 (9,8-32,6)	5	13,2±5,5 (2,2-24,2)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Класс X. Болезни органов дыхания (аллергические заболевания органов дыхания, включая астму)	1	2,2±2,2 (-2,2-6,6)	3	5,8±3,2 (-0,6-12,2)	2	5,3±3,6 (-1,9-12,5)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения вовлекающие иммунный механизм. (генетическая тромбофилия)	6	13,3±5,1 (3,1-23,5)	5	9,6±4,1 (1,4-17,8)	3	7,9±4,4 (-0,9 – 16,7)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий хи-квадрат), p₁₋₃, p₂₋₃, – уровень значимости с контрольной группой, p₁₋₂ – уровень значимости между группами женщин, с ГСД и ФПН.

В акушерском анамнезе в опытных группах несколько чаще, чем в контрольной регистрировались медицинские аборт, а в группе контроля рубец на матке от предыдущих оперативных родов или миомэктомии (таблица 8).

Таблица 8 - Особенности акушерского анамнеза матерей в анализируемых группах

Нозологическая форма	Матери 1-й группы новорожденных, n=45		Матери 2-й группы новорожденных, n=52		Матери 3-й группы новорожденных, n=38		Уровень значимости (p)
	Абс.	%±m (95%ДИ)	Абс.	%±m (95%ДИ)	Абс.	%±m (95%ДИ)	
Бесплодие	8	17,8±5,7 (6,4-29,2)	7	13,5±4,7 (4,1-22,9)	5	13,2±5,5 (2,2-24,2)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Самопроизвольный выкидыш/привычное невынашивание/ перинатальные потери в анамнезе	5	11,1±4,7 (1,7-20,5)	4	7,7±3,7 (0,3-15,1)	6	15,8±5,9 (4-27,6)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Рубец на матке, после предыдущей операции кесарева сечения или миомэктомии	7	15,6±5,4 (4,8-26,4)	7	13,5±4,7 (4,1-22,9)	8	21,1±6,6 (7,9-34,3)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Искусственный медицинский аборт	17	37,8±7,2 (23,4-52,2)	18	34,6±6,6 (21,4-47,8)	10	26,3±7,1 (12,2-40,5)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий хи-квадрат), p₁₋₃, p₂₋₃ – уровень значимости с контрольной группой, p₁₋₂ – уровень значимости между группами женщин, с ГСД и ФПН.

При анализе особенностей течения беременности у женщин с ГСД и ФПН были установлены дополнительные факторы риска развития плода. В обеих опытных группах практически каждая вторая женщина во время беременности перенесла ОРВИ, каждая третья - имела признаки угрозы прерывания беременности, тогда как в контрольной группе доля таких женщин была в два раза меньшей. У женщин с ФПН чаще диагностировали инфекции урогенитального тракта, угрозу прерывания беременности, анемию, преэклампсию. Наличие таких факторов риска привело к нарушению продукции амниотической жидкости, развитию маловодия, нарушению маточно-плацентарного кровотока, формированию синдрома задержки развития плода (СЗРП), и его гипоксии. Несмотря на то, что у 63,4% женщин была диагностирована компенсированная форма ФПН, гипоксию плода во время беременности и родов у них диагностировали в 1,4 раза чаще, чем в группе женщин с ГСД. В контрольной группе гипоксических нарушений у плода во время настоящей беременности не зарегистрировано (таблица 9).

Таблица 9 - Особенности течения настоящей беременности в анализируемых группах

Нозологическая форма	Матери 1-й группы новорожденных, n=45		Матери 2-й группы новорожденных, n=52		Матери 3-й группы новорожденных, n=38		Уровень значимости (p)
	Абс.	%±m (95%ДИ)	Абс.	%±m (95%ДИ)	Абс.	%±m (95%ДИ)	
1	2	3	4	5	6	7	8
ОРВИ во время беременности	21	46,7±7,4 (31,9-61,5)	22	42,3±6,8 (28,7-55,9)	9	23,7±6,9 (9,9-37,5)	p ₁₋₃ =0,03 p _{1-2,2-3} >0,05
Урогенитальные инфекции	12	26,7±6,6 (13,5-39,9)	22	42,3±6,8 (28,7-55,9)	8	21,1±6,6 (7,9-34,3)	p _{1-2,1-3} >0,05 p ₂₋₃ = 0,03
Кольпит во время беременности	7	15,6±5,4 (4,8-26,4)	6	11,5±4,4 (2,7-20,3)	14	36,8±7,8 (21,2-52,4)	p ₁₋₃ =0,02 p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ = 0,005
Бактериурия во время беременности	2	4,4±3,1 (-1,8-10,6)	1	1,9±1,9 (-1,9-5,7)	5	13,2±5,5 (2,2-24,2)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Угроза прерывания беременности	14	31,1±6,9 (17,3-44,9)	18	34,6±6,6 (21,4-47,8)	6	15,8±5,9 (4,0-27,6)	p _{1-2,1-3} >0,05 p ₂₋₃ = 0,03
Анемия	6	13,3±5,1 (3,1-23,5)	11	21,2±5,7 (9,8-32,5)	7	18,4±6,3 (5,8-31,0)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Преэклампсия	3	6,7±3,7 (-0,7-14,1)	7	13,5±4,7 (4,1-22,9)	1	2,6±2,6 (-2,6-7,8)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Маловодие	4	8,9±4,2 (0,5-17,3)	11	21,2±5,7 (9,8-32,5)	5	13,2±5,5 (2,2-24,2)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Многоводие	2	4,4±3,1 (-1,8-10,6)	2	3,8±2,7 (-1,6-9,2)	1	2,6±2,6 (-2,6-7,8)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Хирургические вмешательства во время беременности (кистэктомия)	0	0	2	3,8±2,7 (-1,6-9,2)	1	2,6±2,6 (-2,6-7,8)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Наложение шва на шейку матки/цирклиж/пессарий	3	6,7±3,7 (-0,7-14,1)	1	1,9±1,9 (-1,9-5,7)	1	2,6±2,6 (-2,6-7,8)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Нарушения маточно-плацентарного кровотока	2	4,4±3,1 (-1,8-10,6)	6	11,5±4,4 (2,7-20,3)	1	2,6±2,6 (-2,6-7,8)	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Синдром задержки развития плода	0	0	12	23,1±5,8 (11,5-34,7)	0	0	p ₁₋₂ =0,0009 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ = 0,002
Хроническая гипоксия плода	6	13,3±5,1 (3,1-23,5)	8	15,4±5,0 (5,4-25,4)	0	0	p ₁₋₃ =0,02 p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ = 0,014
Острая гипоксия плода	1	2,2±2,2 (-2,2-6,6)	5	9,6±4,1 (1,4-17,8)	0	0	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Хроническая и острая гипоксия плода	1	2,2±2,2 (-2,2-6,6)	0	0	0	0	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий хи-квадрат), p_{1-3} , p_{2-3} , – уровень значимости с контрольной группой, p_{1-2} – уровень значимости между группами женщин, с ГСД и ФПН.

У всех женщин в анализируемых группах беременность разрешилась срочными родами на 37-41 неделе. Патологические состояния, сформировавшиеся во время беременности (анемия, преэклампсия, гипоксия плода) в совокупности определили особенности течения родового акта. Во всех группах обращало на себя внимание высокая частота оперативного родоразрешения. В целом доля оперативных родов составляла 53,3% и соответственно роды через естественные родовые пути - 46,7%. В 1-й опытной группе (ГСД) соотношение самостоятельных и оперативных родов составляло 1:1 или 48,9% и 51,1% соответственно. У беременных с ФПН (2-я группа) это соотношение соответствовало 1:1,7 или 36,5% и 63,5%. В контрольной группе, при соотношении 1,4:1, роды через естественные родовые пути составляли 57,9 %, а оперативные - 42,1 %.

Оперативное родоразрешение в 86,1% случаев проводилось в плановом порядке, т.е. до начала родовой деятельности. Антибиотики во время операции с целью профилактики гнойно-септических инфекций были назначены в 77,7% родоразрешений, у 6,9% рожениц оперативное родоразрешение проведено без назначения антибиотиков. Для антибиотикопрофилактики использовали преимущественно цефалоспорины II поколения, синтетические пенициллины в сочетании с препаратами клавулановой кислоты. У 15,3% женщин из групп риска по развитию инфекционных осложнений потребовался лечебный курс антибиотиков. Такая тактика ведения женщин в послеродовом периоде соответствовала протоколу антибиотикотерапии, принятому в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ.

Представляло интерес изучить особенности течения родового акта у женщин опытных и контрольной группы при родах через естественные родовые пути. Было установлено, что несмотря на отсутствие значимых различий между отдельными показателями, нельзя не отметить, что продолжительность родов во

всех группах составляла от 4-х до 8 часов, однако у каждой шестой женщины с ФПН (15,8±8,4%) роды продолжались более 14 часов. В этой же группе в каждом четвертом роде (26,1%), продолжительность безводного периода составляла более 12 часов (таблица 10).

Таблица 10 - Особенности течения родового процесса при родах через естественные родовые пути

Физиологические роды	Матери 1-й группы новорожденных, n=45		Матери 2-й группы новорожденных, n=52		Матери 3-й группы новорожденных, n=38		Уровень значимости (p)
	Абс	%±m	Абс	%±m	Абс.	%±m	
Количество родов через естественные родовые пути	22	48,9±7,5	19	36,5±6,7	22	57,9±8,0	
Из них длительностью:							
Менее 4 часов	5	22,7±8,9	3	15,8±8,4	6	27,3±9,5	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
4-8 часов	9	40,9±10,5	9	47,4±11,5	9	40,9±10,5	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
8-14 часов	6	27,3±9,5	4	21,1±9,3	6	27,3±9,5	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Более 14 часов	0	0	3	15,8±8,4	1	4,5±4,4	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Родоусиление (амниотомия/ окситоцин)	10	45,5±10,6	7	36,8±11,0	13	59,1±10,4	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Из них с длительностью безводного промежутка:							
До 6 часов	12	54,5±10,6	8	42,1±11,5	14	63,6±10,3	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
6 - 12 часов	7	31,8±9,9	6	31,6±10,7	7	31,8±9,9	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Более 12 часов	2	9,1±6,1	5	26,3±10,1	1	4,5±4,4	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Осложнения послеродового периода (гипотоническое кровотечение, ручное обследование полости матки, вакуум аспирация полости матки)	2	9,1±6,1	1	5,3±5,1	2	9,1±6,1	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Антибиотикопрофилактика/ терапия во время родов	2	9,1±6,1	2	10,5±7,0	3	13,6±7,3	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий хи-квадрат), p₁₋₃, p₂₋₃, – уровень значимости с контрольной группой, p₁₋₂ – уровень значимости между группами женщин с ГСД и ФПН.

Гестационный возраст новорожденных в 1-й и 2-й группах соответствовал 39,2±0,1 неделям и не отличался от такового у детей контрольной группы (38,6±0,1 недель) - p>0,05. Гендерная структура новорожденных в группах была также идентичной, доля мальчиков составляла 49,6 % и девочек, соответственно, - 50,4%.

У детей от матерей с ГСД масса-ростовые показатели были достоверно выше, чем у детей от женщин с ФПН и новорожденных контрольной группы (таблица 11).

Таблица 11 - Антропометрические показатели новорожденных опытных и контрольной групп (M±δ)

Параметры	1 группа (новорожденные от матерей с ГСД, n=45)	2 группа (новорожденные от матерей с ФПН, n=52)	3 группа (здоровые новорожденные, n=38)	Уровень значимости (p)
	Абс. (95%ДИ)	Абс. (95%ДИ)	Абс. (95%ДИ)	
Масса тела при рождении, г	3642,2±53,5 (3638,2-3696,2)	3143,7±87,5 (3119,4-3168,0)	3449,5±58,9 (3430,5-3468,5)	P ₁₋₂ = 0,000009 P ₁₋₃ = 0,017 P ₂₋₃ = 0,008
Длина тела, см	52,3±0,3 (52,22-52,38)	50,3±0,4 (50,2-50,4)	51,4±0,3 (51,3-51,5)	P ₁₋₂ = 0,0001 P ₁₋₃ = 0,014 P ₂₋₃ = 0,04
Окружность головы, см	35,2±0,1 (35,17-35,23)	34,3±0,2 (34,24-34,36)	35,0±0,1 (34,97-35,03)	P ₁₋₂ = 0,0009 P ₁₋₃ > 0,05 P ₂₋₃ = 0,011
Окружность груди, см	35,1±0,2 (35,04-35,16)	33,8±0,3 (33,72-33,88)	34,7±0,2 (34,64-34,76)	P ₁₋₂ = 0,001 P ₁₋₃ > 0,05 P ₂₋₃ = 0,02
Длина пуповины, см	55,3±1,0 (55,0-55,6)	56,2±1,2 (55,9-56,5)	55,7±1,2 (55,3-56,1)	P _{1-2,1-3,2-3} > 0,05

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Стьюдента), p₁₋₃, p₂₋₃, – уровень значимости с контрольной группой, p₁₋₂ – уровень значимости между группами новорожденных от женщин с ГСД и новорожденных от матерей с ФПН.

В 1-й группе, достоверно больше было новорожденных с массой тела более 4000 гр, что было обусловлено нарушением углеводного обмена (гипергликемия во время беременности). Во 2-й группе, в связи с нарушением трофической функции плаценты, каждый пятый ребенок имел задержку внутриутробного развития, что отразилось на масса-ростовых показателях, при достоверной разнице с группой контроля (p < 0,05) (таблица 12).

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) у новорожденных 2-й группы могла быть отнесена к легкой степени, в том числе у 5 детей (45,5%) она сформировалась по гипотрофическому варианту и у 6 (54,5%) - по гипопластическому варианту.

Достоверно более низкие значения при оценке состояния детей по шкале Апгар, непосредственно после рождения, отмечали у новорожденных второй группы, матери которых имели проявления ФПН (таблица 13).

Таблица 12 - Характеристика физического развития детей основных и контрольной групп

Показатели	1 группа (новорожденные от женщин с ГСД, n=45)		2 группа (новорожденные от женщин с ФПН, n=52)		3 группа (новорожденные со статусом «здоров», n=38)		Уровень значимости (p)
	Абс	%±m	Абс	%±m	Абс	%±m	
Физическое развитие соответствует гестационному возрасту	31	68,9±6,9	41	78,8±5,7	37	97,4±2,6	P ₁₋₃ = 0,0003 P ₂₋₃ = 0,003 P ₁₋₂ >0,05
Задержка внутриутробного развития (ЗВУР)	0	0	11	21,2±5,6	0	0	P ₁₋₂ = 0,0015 P ₂₋₃ = 0,003 P ₁₋₃ >0,05
Крупный новорожденный	14	31,1±6,9	0	0	1	2,6±2,6	P ₁₋₂ = 0,00001 P ₁₋₃ = 0,0003 P ₂₋₃ >0,05

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий хи-квадрат), p₁₋₃, p₂₋₃, – уровень значимости с контрольной группой, p₁₋₂ – уровень значимости между группами новорожденных от женщин с ГСД и новорожденных от матерей с ФПН.

Таблица 13 - Средняя оценка состояния новорожденных по шкале Апгар

Показатели Апгар	1 группа (новорожденные от женщин с ГСД, n=45)	2 группа (новорожденные от женщин с ФПН, n=52)	3 группа (новорожденные со статусом «здоров», n=38)	Уровень значимости (p)
на 1-й минуте	7,0±0,08	6,4±0,1	7,3±0,08	p ₁₋₂ =0,00015 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ =0,000002
на 5-й минуте	8,1±0,06	7,6±0,07	8,2± 0,07	p ₁₋₂ =0,00006 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ =0,000009

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Стьюдента), p₁₋₃, p₂₋₃, – уровень значимости с контрольной группой, p₁₋₂ – уровень значимости между группами новорожденных от женщин с ГСД и новорожденных от матерей с ФПН.

Практически половина детей 2-й группы или 46,2% на первой минуте жизни имели признаки умеренной асфиксии (4-6 баллов по шкале Апгар), и только в 2-х случаях диагностирована асфиксия тяжелой степени, что соответствовало оценке по шкале в 3 балла. В 1-й группе доля детей с умеренной асфиксией не превышала 13,3%.

На 5-й минуте жизни большинство новорожденных компенсировали гипоксическое состояние, что свидетельствовало о высоком адаптационном потенциале детей в обеих группах наблюдения и было подтверждено оценкой по

шкале в 7 и более баллов. В плане прогноза дальнейшего нервно-психического развития ребенка продолжительность асфиксии в периоде ранней адаптации имеет немаловажное значение. В ряде исследований показано, что гипоксия истощает резервные возможности организма новорожденного, и в дальнейшем может привести к более стойким нарушениям со стороны ЦНС [92] (таблица 14).

Таблица 14 - Оценка по шкале Апгар на 1-й, 5-й минутах жизни

Показатели Апгар	1 группа (новорожденные от женщин с ГСД, n=45)		2 группа (новорожденные от женщин с ФПН, n=52)		3 группа (новорожденные со статусом «здоров», n=38)		Уровень значимости (p)
	Абс	%±m	Абс	%±m	Абс	%±m	
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни							
1-3 балла (тяжелая асфиксия)	0	0	2	3,8±2,6	0	0	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
4-6 баллов (умеренная асфиксия)	6	13,3±5,1	24	46,2±6,9	1	2,6±2,6	$p_{1-2}=0,0007$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}=0,00001$
7 и более баллов (асфиксия отсутствует)	39	86,7±5,1	26	50,0±6,9	37	97,4±2,6	$p_{1-2}=0,0003$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}=0,000001$
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни							
7 и более баллов (асфиксия отсутствует)	45	100	52	100	38	100	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий хи-квадрат), p_{1-3} , p_{2-3} , – уровень значимости с контрольной группой, p_{1-2} – уровень значимости между группами новорожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом и новорожденных от матерей с ФПН.

При оценке состояния новорожденных через 2 часа после рождения, у части детей 1-й группы (15,5%) сохранялись признаки гипоксии, а у каждого десятого ребенка или у 11,1%, признаки дыхательных расстройств в виде респираторного дистресс-синдрома. У новорожденных 2-й группы чаще, чем в первой группе отмечали гипоксические нарушения ($p<0,05$), у каждого 5-го ребенка в этой группе имела место задержка резорбции фетальной жидкости (таблица 15).

Таблица 15 - Характеристика патологии выявленной у новорожденных через 2 часа после рождения

	1 группа (новорожденные от женщин с ГСД, n=45)		2 группа (новорожденные от женщин с ФПН, n=52)		3 группа (новорожденные со статусом «здоров», n=38)		Уровень значимости (p)
	Абс	%±m	Абс	%±m	Абс	%±m	
РДС	5	11,1±4,7	5	9,6±4,1	0	0	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Аспирационный синдром	0	0	1	1,9±1,9	0	0	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
СЗРП	0	0	11	21,2±5,7	0	0	$P_{1-2} = 0,001$ $P_{2-3} = 0,003$ $P_{1-3} > 0,05$
Гипоксия плода	7	15,5±5,1	29	55,8±6,9	1	2,6±2,6	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,000001$ $P_{1-3,2-3} > 0,05$
Синдром задержки резорбции фетальной жидкости	2	4,4±3,1	11	21,6±5,7	3	7,9±4,4	$p_{1-2} = 0,0004$ $P_{1-3,2-3} > 0,05$

Примечание: общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка. p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий хи-квадрат).

В связи с сохраняющимся состоянием гипоксии, 25,0% новорожденных (13 детей) из 2 группы, от матерей с ФПН, из родовой были переведены в палату интенсивного наблюдения, тогда как в 1-й группе таких было 8,9% (4 ребенка) и в группе контроля таких детей не было ($p < 0,05$). Остальные новорожденные через два часа после рождения были переведены в палаты совместного пребывания матери и ребенка послеродового отделения. Все они в дальнейшем находились исключительно на грудном вскармливании.

Клинические проявления поражения ЦНС у новорожденных в результате перенесенной асфиксии представлены в таблице 16.

Следует констатировать, что у детей 2-й группы в раннем неонатальном периоде клинические проявления со стороны ЦНС наблюдали достоверно чаще по сравнению с детьми 1-й и контрольной группы. Наиболее частым был синдром возбудимости в виде повышенной реакции на осмотр, тремора конечностей, спонтанного рефлекса Моро, либо синдром угнетения в виде вялой реакции на осмотр, двигательных нарушений (снижение двигательной активности, гипотонии, мышечной дистонии).

Таблица 16 - Основные клинические синдромы повреждения ЦНС в первые сутки жизни

Клинические симптомы	1 группа (новорожденные от женщин с ГСД, n=45)		2 группа (новорожденные от женщин с ФПН, n=52)		3 группа (новорожденные со статусом «здоров», n=38)		Уровень значимости (p)
	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m	
Синдром повышенной возбудимости	15	33,3±6,2	36	69,2±8,8	5	13,2±4,4	p ₂₋₃ = 0,00001 p ₁₋₂ = 0,0006 p ₁₋₃ = 0,03
Синдром угнетения ЦНС	7	15,6±5,4	15	28,8±6,2	2	5,3±3,6	p ₂₋₃ = 0,005 P _{1-3,1-2} > 0,05
Синдром мышечной гипотонии	8	17,9±5,6	21	40,4±6,0	2	5,3±3,6	p ₁₋₂ = 0,02 p ₂₋₃ = 0,0003 P ₁₋₃ > 0,05
Синдром двигательных нарушений	4	8,9±4,2	14	26,9±6,1	-	-	p ₁₋₂ = 0,02 p ₂₋₃ = 0,0008 P ₁₋₃ > 0,05

Примечание: общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка.

p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий хи-квадрат).

В связи с сохраняющимися дыхательными нарушениями у 13 новорожденных в первые сутки жизни была проведена рентгенография органов грудной клетки. В 1-й группе у одного ребенка был подтвержден РДС и у трех детей диагностирована тимомегалия 1-2 степени. У новорожденных 2-ой группы в двух случаях была подтверждена внутриутробная пневмония, у трех детей диагностировали РДС, у 5 детей выявлена тимомегалия 1-2 степени, в том числе в двух случаях имело место сочетание РДС и тимомегалии.

Данные клинических проявлений повреждения ЦНС у детей 2-й группы были подтверждены результатами НСГ, которые показали наличие у этих детей церебральной ишемии I, II степени. У 3-х детей этой группы были диагностированы ишемически-геморрагические поражение ЦНС в виде церебральной ишемии в сочетании с внутрижелудочковым кровоизлиянием I степени (таблица 17).

Таблица 17 - Структура основной неврологической патологии в неонатальном периоде у новорожденных исследуемых групп (5-7 сутки жизни)

Клинические симптомы	1 группа (новорожденные от женщин с ГСД, n=45)		2 группа (новорожденные от женщин с ФПН, n=52)		3 группа (новорожденные со статусом «здоров», n=38)		Уровень значимости (p)
	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m	
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС:							
Церебральная ишемия I степени	1	2,2±2,2	16	30,7±6,4	0	0	p ₁₋₂ =0,0004 p ₂₋₃ = 0,0004 p ₁₋₃ >0,05
Церебральная ишемия II степени	0	0	13	25,0±6,0	0	0	p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ = 0,001 p ₁₋₃ >0,05
Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени	0	0	3	5,7±3,2	0	0	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Кисты сосудистого сплетения >3 мм	1	2,2±2,2	3	5,7±3,2	0	0	p _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Основные синдромы ППЦНС:							
- миотонический синдром	3	6,7±3,7	15	28,8±6,3	0	0	p ₂₋₃ = 0,0005; p ₁₋₂ =0,001; p ₁₋₃ >0,05
- синдром вегетовисцеральных дисфункций	2	4,4±3,0	8	15,4±5,0	0	0	p ₂₋₃ = 0,01; p _{1-3,1-2} >0,05
- синдром пирамидной недостаточности	3	6,7±3,7	11	21,2±5,6	0	0	p ₂₋₃ = 0,003; p ₁₋₂ =0,03; p ₁₋₃ >0,05
Неврологически здоров	38	84,4±3,4	20	38,4±6,7	38	100,0	p ₁₋₂ =0,000001 p ₂₋₃ = 0,0000001 p ₁₋₃ >0,05

Примечание: общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка.

p– уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий хи-квадрат).

В клинической картине поражения ЦНС в этой группе преобладали миотонический синдром, симптомы пирамидной недостаточности и вегетовисцеральной дисфункции. Об уровне поражения судить было достаточно сложно, в связи с преобладанием гипоксемических форм повреждения с признаками гипертензии. В более тяжелых случаях – синдромы угнетения и мышечная дистония, были более характерны для новорожденных 2-й группы. В 1-й группе данные синдромы регистрировались достоверно реже, а в 3-й - отсутствовали.

Согласно протокола, принятого в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ, лечение антибиотиками было показано 20 детям или в 14,8 %. В 1-й группе антибиотики

получили 4 ребенка или 8,8%, а во 2-й - 16 детей или 30,7 %, в том числе два ребенка с клиническими проявлениями внутриутробной пневмонии. Детям 3-й группы антибиотики не назначали, $p_{1-2}=0,002$. В последующие дни, новорожденным 1-й группы, в связи с отсутствием признаков инфекционно-воспалительного процесса, антибактериальная терапия была отменена. У детей 2-й группы антибиотикотерапия была пролонгирована до полного курса. Из антибактериальных препаратов в родильном доме в основном применяли синтетические пенициллины (ампициллин по 100 мг/кг/сутки, при 3х-кратном введении в течение суток).

Одним из важных показателей, характеризующих процесс адаптации новорожденного к внеутробной жизни является убыль массы тела. Максимальная убыль первоначальной массы тела приходилась на 3-4 сутки жизни, что соответствовало норме (таблица 18).

Таблица 18 - Особенности убыли массы тела в периоде ранней адаптации

Показатели	1 группа (новорожденные от женщин с ГСД, n=45)	2 группа (новорожденные от женщин с ФПН, n=52)	3 группа (новорожденные со статусом «здоров», n=38)	Уровень значимости (p)
Максимальная убыль массы:				
-сутки	3,3±0,7	3,4±0,7	3,1±0,5	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
-%	5,8	5,6	6,2	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$

Все-таки 4,4% детей (2 ребенка) от матерей с ГСД и 30,7% - 16 детей от матерей с ФПН нуждались в переводе на второй этап выхаживания для дальнейшей реабилитации.

3.3 Иммунологические показатели пуповинной крови новорожденных из группы высокого перинатального риска

Оценка степени зрелости иммунной системы новорожденного в момент рождения и иммунологическая компетентность были основаны на определении популяций и субпопуляций лимфоцитов в пуповинной крови и их функциональных характеристик.

При сравнении иммунологических показателей пуповинной крови у детей опытных и контрольной групп можно было констатировать, что у новорожденных от матерей с ГСД (1 группа) по сравнению с контрольной группой имело место снижение общего количества лейкоцитов и лимфоцитов хотя их доле и абсолютному количеству лимфоцитов значимыми различия не были. По балансу отдельных субпопуляций лимфоцитов, их относительному и абсолютному количеству имело место достоверное снижение абсолютного числа субпопуляций $CD3^+$ и $CD4^+$ -лимфоцитов. Что возможно обусловлено нарушениями тимического этапа созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов, хотя по другим субпопуляциям ИКК их репертуар практически соответствовал таковому в группе контроля при сохранении баланса $CD4/CD8$ -лимфоцитов.

У новорожденных от матерей с ФПН, по сравнению с контрольной группой, имели место более значительные отклонения как в абсолютном, так и в относительном количестве $CD3^+$ и $CD4^+$ -лимфоцитов, с достоверной разбалансировкой соотношения $CD4/CD8$, что свидетельствует о супрессивной направленности клеточного звена иммунитета. Возможно, повышение доли $CD8$ -лимфоцитов и их активности в этой группе детей обусловлены изменением внутриклеточного гомеостаза и как следствие появлением $CD8$ -киллеров, пытающихся сбалансировать ситуацию (таблица 19). Очевидно, что изменения основных популяций и субпопуляций лимфоцитов пуповинной крови у детей 1-й и 2-й групп вполне могли быть объяснимы перенесенной гипоксией. Наши данные по характеристике иммунологических параметров пуповинной крови подтверждают результаты других исследований о том, что пре- и перинатальная гипоксия вызывает изменения в клеточном звене иммунитета, обуславливая снижение как общего количества Т-лимфоцитов ($CD3^+$), так и относительного содержания в крови новорожденных Т-хелперов ($CD4^+$) и цитотоксических лимфоцитов - ($CD8^+$) [42, 147]. Абсолютное содержание натуральных киллеров ($CD1656^+$) у новорожденных 1-й, 2-й групп хотя и не достоверно, но в 1,4 раза ниже такового в контрольной группе.

Таблица 19 - Иммунологические показатели основных субпопуляций лимфоцитов пуповинной крови детей

Показатели	1 группа (новорожденные от женщин с ГСД, n=45)	2 группа (новорожденные от женщин с ФПН, n=52)	3 группа (новорожденные со статусом «здоров», n=38)	Уровень значимости (p)
	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,7 (8,5-12,6)	10,8 (7,8-14,8)	11,8 (9,8-15,0)	P ₁₋₃ =0,04 P _{1-2,2-3} >0,05
Лимфоциты, %	35,0 (28,0-40,0)	36,5 (27,5-47,0)	33,0 (28,0-39,0)	P _{1-2,1-3,2-3} >0,05
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	3,6 (2,7-4,6)	3,8 (2,9-5,2)	4,3 (3,2-5,1)	P _{1-2,1-3,2-3} >0,05
CD3,%	55,0 (46,0-60,0)	51,5 (41,5-61,0)	58,5 (51,0-66,0)	P ₂₋₃ =0,013 P _{1-2, 1-3} >0,05
CD3,10 ⁹ /л	1,7 (1,7-2,5)	1,93 (1,6-2,7)	2,2 (1,8-2,9)	P ₁₋₃ =0,003 P _{1-2,2-3} >0,05
CD19, %	13,0 (10,0-18,0)	14,0 (9,0-17,0)	13,5 (11,0-18,0)	P _{1-2,1-3,2-3} >0,05
CD19, 10 ⁹ /л	0,5 (0,3-0,6)	0,51 (0,32-0,78)	0,53 (0,39-0,77)	P _{1-2,1-3,2-3} >0,05
CD4, %	39,0 (29,0-44,0)	37,0 (28,0-44,0)	41,5 (38,0-48,0)	P ₁₋₃ =0,04 P ₂₋₃ =0,009 P ₁₋₂ >0,05
CD4, 10 ⁹ /л	1,3 (0,9-1,6)	1,5 (1,1-1,9)	1,7 (1,3-2,06)	P ₁₋₃ =0,002 P ₂₋₃ =0,03 P ₁₋₂ >0,05
CD8, %	15,0 (12,0-19,0)	17,0 (11,0-19,5)	16,0 (13,0-19,0)	P _{1-2,1-3,2-3} >0,05
CD8, 10 ⁹ /л	0,48 (0,35-0,74)	0,6 (0,4-0,8)	0,6 (0,46-0,77)	P _{1-2,1-3,2-3} >0,05
CD23, %	4,0 (2,0-6,0)	4,0 (2,0-6,0)	4,0 (2,0-6,0)	P _{1-2,1-3,2-3} >0,05
CD23, 10 ⁹ /л	0,12 (0,06-0,2)	0,15 (0,07-0,3)	0,15 (0,09-0,23)	P _{1-2,1-3,2-3} >0,05
CD16,56, %	9,0 (6,0-13,0)	8,0 (4,0-14,0)	9,0 (6,0-14,0)	P _{1-2,1-3,2-3} >0,05
CD16,56, 10 ⁹ /л	0,28 (0,19-0,48)	0,28 (0,16-0,65)	0,39 (0,21-0,57)	P _{1-2,1-3,2-3} >0,05
CD4/CD8	2,5 (2,0-3,1)	2,2 (1,7-2,7)	2,8 (2,2-3,4)	P ₂₋₃ =0,004 P _{1-2,1-3} >0,05

Примечание: p– уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Манна Уитни).

Важным звеном иммунной системы считается продукция свободно циркулирующих растворимых белков, обладающих свойствами, защиты от чужеродных агентов. В периоде новорожденности и в первые 3-4 месяца жизни такую защиту обеспечивают специфические антитела класса IgG, которые пассивно перешли из кровотока матери в кровотоки плода. У детей от матерей с ГСД и ФПН, по сравнению с группой здоровых новорожденных, уровни IgG были достоверно ниже, что свидетельствовало о более низких ресурсах их иммунной защиты (таблица 20).

Таблица 20 - Параметры гуморального иммунитета детей из групп перинатального риска

Показатели	1 группа (новорожденные от женщин с ГСД, n=45)	2 группа (новорожденные от женщин с ФПН, n=52)	3 группа (новорожденные со статусом «здоров», n=38)	Уровень значимости (p)
	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	
ЦИК общие., усл. ед.	5,0 (1,0-10,0)	4,0 (0,0-14,5)	7,0 (4,0-11,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
IgA г/л	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
IgM г/л	0,0 (0,0-0,25)	0,0 (0,0-0,17)	0,0 (0,0-0,3)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
IgG г/л	10,7 (9,5-12,5)	11,4 (10,0-14,5)	12,5 (11,2-15,5)	$P_{1-3} = 0,002$ $P_{2-3} = 0,062$ $P_{1-2} > 0,05$
IgE г/л	2,8 (1,6-3,5)	2,3 (0,61-3,6)	2,7 (1,29-3,65)	$P_{1-3} = 0,002$ $P_{1-2,2-3} > 0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Манна Уитни).

Помимо этого материнские IgG обеспечивают противоионфекционную защиту новорожденного через ряд, так называемых, альтернативных механизмов. За счет способности IgG связываться с клеткой-мишенью посредством Fab-фрагмента, а посредством Fc-фрагмента с НК-клетками (натуральными киллерами), они обеспечивают активную элиминацию микробных клеток. Наряду с этим молекула IgG способна активизировать систему комплемента, что в свою очередь приводит к высвобождению биологически активных молекул, также приводящих к лизису клеток-мишеней.

Таким образом, низкие уровни IgG позволяют предположить, что у новорожденных опытных групп имеет место некоторое снижение, как количественное, так и качественное, противоионфекционной защиты, обусловленное свойствами IgG. Относительно других классов Ig можно констатировать, что отсутствие в пуповинной крови IgM и IgA не подтверждает антигенную стимуляцию иммунной системы во внутриутробном периоде. Определяемые в пуповинной крови IgE могут быть показателем активности иммунной системы плода и её способности к внутриутробному синтезу Ig этого класса. Некоторое снижение общего количества ЦИК у детей опытных групп, по сравнению с контрольной, на фоне низких концентраций IgG, может привести к повышению активности В-лимфоцитов и сбалансировать параметры гуморального звена. С другой стороны, увеличение доли CD8-лимфоцитов

наиболее значимое у новорожденных 2-й группы может привести к оседанию иммунных комплексов в тканях, в том числе печени и селезенке и стать пусковым фактором в иммунокомплексных механизмах повреждения гепатоцитов.

В последние годы большое значение в регуляции иммунологических реакций отводится цитокинам, которые могут выступать в том числе и в роли эффекторов иммунного ответа. Что касается содержания цитокинов, то их синтез и функционирование происходят импульсивно. Цитокины являются продуктами ИКК, в то же время ИКК сами могут служить мишенями действия цитокинов. Гомеостаз макроорганизма зависит от баланса цитокинового профиля. Прогноз развития инфекционных и неинфекционных осложнений, выраженность воспалительного процесса, его переход на системный уровень специалисты-педиатры могут получить, оценивая уровень цитокинов.

При генерализованной активации клеток иммунной системы наблюдается разбалансировка принципа локальности функционирования цитокиновой системы и наблюдается высокая концентрация медиаторов воспаления в периферической крови.

При сравнительном анализе уровней про- и противовоспалительных цитокинов пуповинной крови у детей исследуемых групп было установлено, что из цитокинов с провоспалительной активностью уровни IL-8 в обеих основных группах были достоверно выше по сравнению с контрольной группой здоровых детей. В 1-й группе уровни IL-8 были выше, чем в контроле в 3,6 раз, во 2-й - в 1,8 раза (таблица 21). Стоит отметить, что IL-8 относится к классу хемокинов, которые активируют ИКК и обеспечивают их миграцию в очаг воспаления. Повышенная концентрация IL-8 указывает на активацию механизмов системной регуляции, способствуя усилению функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов. Помимо этого, IL-8 стимулирует процессы ангиогенеза, необходимые для восстановления кровотока по мере завершения воспалительного процесса.

По другим цитокинам с провоспалительной активностью отмечено лишь некоторое повышение активности IL-6 в обеих основных группах, который

определяет продукцию белков острой фазы и синтезируется разными клетками, в том числе эндотелием сосудов и микроглиальными клетками.

Из двух противовоспалительных цитокинов обращало на себя внимание содержание IL-10 у новорожденных 2-й группы, которое было достоверно снижено по сравнению с группой здоровых детей. У части детей этой группы его снижение было сопряжено с увеличением IFN- γ ($r=0,34$ при $p=0,01$), что может быть расценено, как следствие асфиксии у детей этой группы. Помимо этого, сочетанное снижение уровня IL-10 у детей 2-й группы с повышенной продукцией провоспалительного цитокина IL-8 ($r=0,57$ при $p=0,000008$), позволяет предположить наличие, так называемой, «воспалительной» трансформации системы микроциркуляции. Такие изменения также могут свидетельствовать о неспецифической гиперактивации иммунной системы в ответ на кислородное голодание.

Таблица 21 - Цитокиновый профиль пуповинной крови детей опытных и контрольной групп

Показатели	1 группа (новорожденные от матерей с ГСД, n=45)	2 группа (новорожденные от матерей с ФПН, n=52)	3 группа (здоровые новорожденные, n=38)	Уровень значимости (p)
	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	
Провоспалительные медиаторы межклеточного взаимодействия				
IL-1 β , пг/мл	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,27)	0,0 (0,0-0,25)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
IL-6, пг/мл	2,8 (0,7-4,7)	2,8 (0,06-8,6)	2,4 (0,2-3,9)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
IL-8, пг/мл	39,8(16,5-69,6)	19,4 (13,9-78,3)	10,9 (7,8-13,9)	$P_{2-3} = 0,0002$ $P_{1-3} = 0,0001$ $P_{1-2}>0,05$
TNF- α , пг/мл	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
IFN- γ , пг/мл	0,0 (0,0-1,4)	0,0 (0,0-3,1)	0,0 (0,0-3,2)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
Противовоспалительные цитокины				
IL-4, пг/мл	0,5 (0,0-1,5)	0,4 (0,0-1,6)	0,34 (0,0-1,6)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
IL-10, пг/мл	0,15 (0,0-3,2)	0,0 (0,0-0,43)	0,28 (0,0-4,0)	$P_{2-3}=0,02$ $P_{1-2,1-3}>0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Манна Уитни).

Анализируя полученные результаты, можно констатировать, что отдельные показатели, характеризующие степень зрелости иммунной системы и её функциональную активность у детей из групп высокого перинатального риска отличаются от таковых у детей контрольной группы, при этом в каждой из

анализируемых групп имели место специфические отклонения, степень выраженности которых соответствовала особенностям внутриутробного развития плода и перенесенной им гипоксии в родах.

В процессе исследования было установлено, что у новорожденных основных групп, в отличие от детей контрольной группы, имела место супрессивная направленность по отдельным параметрам клеточного звена иммунитета, в виде снижения $CD3^+$ и $CD4^+$ -лимфоцитов, нарушение баланса ИКК в виде снижения иммунорегуляторного индекса, что не исключает активацию аутоиммунных механизмов, особенно у новорожденных от матерей с ФПН, в иммунограмме которых имели место наиболее значимые различия по сравнению с контрольной группой.

По параметрам гуморального звена иммунитета дети опытных групп отчасти были сопоставимы с контрольной группой, за исключением уровней IgG. Полученные в процессе исследования данные по IgG позволяют предположить, что у части детей опытных групп и особенно 2-й группы (дети от женщин с ФПН) в дальнейшем возможны нарушения при формировании и становлении адаптивного иммунного ответа, и снижение противoinфекционной защиты.

Изменения в цитокиновом профиле пуповинной крови детей 1-й и 2-й групп в виде увеличения уровня IL-8, в сочетании со снижением уровня противовоспалительного цитокина IL-10, особенно выраженного у новорожденных от матерей с ФПН, вероятно является следствием перенесенной асфиксии (гипоксии). В дальнейшем адаптация таких новорожденных может сопровождаться высоким риском постгипоксических осложнений, в том числе со стороны ЦНС.

Впервые сутки жизни, в соответствии с протоколом ведения ребенка в перинатальном центре 3 уровня, у всех новорожденных мониторировали ряд лабораторных показателей в частности общий и биохимический анализы крови. Их характеристика в анализируемых группах представлена в таблице 22.

Таблица 22 - Показатели гемограммы наблюдаемых детей (1-е сутки жизни)

Показатели	1 группа (новорожденные от женщин с ГСД, n=45)	2 группа (новорожденные от женщин с ФПН, n=52)	3 группа (новорожденные со статусом «здоров», n=38)	Уровень значимости (p)
	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	
Гемоглобин, г/л	17,8(16,2-19,0)	18,2(16,1-19,4)	18,7(16,8-20,5)	$P_{1-3} = 0,03$ $P_{1-2,2-3} > 0,05$
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,1(4,8-5,5)	4,9(4,7-5,5)	5,4(4,9-5,7)	$P_{1-3} = 0,04$ $P_{2-3} = 0,03$ $P_{1-2} > 0,05$
Тромбоциты, $10^9/л$	246,0 (205,0-288,0)	256,0(218,5-296,0)	276,0(219,0-316,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Гематокрит, %	50,1(46,7-57,0)	52,5(46,9-56,7)	53,5(50,0-59,6)	$P_{1-3} = 0,03$ $P_{1-2,2-3} > 0,05$
MCV, $мкм^3$ Средний объем эритроцита	101,0(98,0-104,8)	102,5(99,0-106,0)	101,0 (98,0-105,6)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
MCH, pg Среднее содержание гемоглобина в эритроците	34,7(33,3-36,8)	35,3(33,8-36,7)	35,2 (33,4-36,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
MCHC, g/dl Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	34,7(33,8-35,5)	34,6(33,6-35,4)	34,4 (33,3-35,2)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
RDW, % Показатель гетерогенности эритроцитов по объёму	15,4(14,3-16,7)	15,7(15,1-16,8)	15,1 (14,4-16,3)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Лейкоциты, $10^9/л$	17,4(13,9-21,0)	17,8(13,8-21,6)	20,4(16,5-23,4)	$P_{1-3} = 0,01$ $P_{2-3} = 0,03$ $P_{1-2} > 0,05$
Эозинофилы, %	3,0(1,0-5,0)	2,0(1,0-4,0)	2,0(1,0-4,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Палочкоядерные, %	7,0(6,0-10,0)	7,0(5,0-10,0)	7,0(6,0-8,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Сегментоядерные, %	51,5(44,5-58,5)	47,5(43,0-54,0)	51,5(47,0-60,0)	$P_{2-3} = 0,02$ $P_{1-3,1-2} > 0,05$
Лимфоциты, %	27(23,0-32,0)	33,0(26,0-40,0)	28,5(22,0-34,0)	$P_{1-2} = 0,02$ $P_{2-3} = 0,04$ $P_{1-3} > 0,05$
Моноциты, %	8,0(6,0-10,0)	8,0(7,0-10,0)	9,5(7,0-11,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
СОЭ, мм/час	1,0(1,0-1,0)	1,0(1,0-1,0)	1,0(1,0-1,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Манна Уитни)

При сравнительном анализе отдельных показателей было установлено, что в периферической крови у новорожденных в опытных группах, по сравнению с контрольной группой здоровых детей, имело место некоторое снижение абсолютного количества лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина и значений гематокрита. В 1-й группе такие параметры красной крови как количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, среднее содержание гемоглобина в эритроците, показатель гетерогенности эритроцитов по объёму не позволяли исключить текущий иммунный гемоконфликт, который в дальнейшем мог проявиться желтухой новорожденного и анемией. У детей 2-й группы, от женщин с ФПН, помимо отклонений в гемограмме по количеству эритроцитов,

показателю гетерогенности эритроцитов по объёму, среднему объёму эритроцитов отмечено относительно более высокое содержание лимфоцитов, при снижении доли сегментоядерных нейтрофилов. Такие изменения в периферической крови во 2-й группе могли быть спровоцированы хронической гипоксией плода во время беременности, а также острой гипоксией в родах и быть следствием активации клеточного звена иммунитета. Несмотря на некоторые различия отдельных показателей периферической крови в группах их значения все-таки укладывались в допустимые колебания от нормативных параметров.

Уровни общего белка и глюкозы в крови новорожденных анализируемых групп не имели достоверных различий, однако более низкие, по сравнению с контрольной группой, уровни общего белка у детей 1-й и особенно 2-й группы могли быть показателями снижения онкотического давления плазмы крови и нарушения гемодинамики (таблица 23).

Обращало на себя внимание и то, что у новорожденных опытных групп уровень общего и свободного билирубина на 2-е сутки жизни был несколько выше такового в контрольной группе.

Физиологическая гипербилирубинемия имеет место у большинства новорожденных, но клинически желтуха становится заметна тогда, когда концентрация свободного билирубина в крови превышает 68-102 мкмоль/л [82]. Повышенное содержание общего билирубина (выше нормативных значений – более 150 мкмоль/л на 2-е сутки жизни) имело место у 9 детей 1-й группы (20,0%) и у 10 (19,2%) во 2-й, что потребовало применения фототерапии, продолжительность которой в условиях роддома составила в 1-й группе $2,5 \pm 1,1$ суток, во 2-й группе - $4,1 \pm 1,6$. На 3-5 сутки жизни уровень свободного билирубина, превышающий нормативные значения, сохранялся у 10 (22,2%) новорожденных 1-й группы и у 17 (32,7%) во 2-й группе, что подтверждает ранее высказанное предположение об иммунном конфликте у детей опытных групп (таблица 24).

Таблица 23 - Сравнительная характеристика биохимических показателей у новорожденных в 1-2-е сутки жизни

Показатели	1 группа (новорожденные от женщин с ГСД, n=45)	2 группа (новорожденные от женщин с ФПН, n=52)	3 группа (новорожденные со статусом «здоров», n=38)	Уровень значимости (p)
	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	
Общий белок, г/л	52,7(51,0-54,4)	51,4(49,0-57,0)	55,0(52,0-58,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Билирубин общий, мкмоль/л	115,8(97,2-144,8)	111,1(85,2-140,4)	86,3(45,0-143,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Билирубин неконъюгированный, мкмоль/л	109,8(92,8-138,0)	105,7(79,4-133,8)	79,0(42,1-138,1)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Билирубин конъюгированный мкмоль/л	6,0(5,2-7,4)	5,7(4,8-7,1)	5,1(2,9-8,8)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	3,3(2,8-3,6)	3,3(3,0-3,9)	3,1(3,0-3,5)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
СРБ, мг/л	2,0(1,2-4,6)	4,4(2,2-9,5)	4,8(2,0-5,5)	$P_{1-2} = 0,02$ $P_{1-3,2-3} > 0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Манна Уитни).

Таблица 24 - Показатели максимального уровня билирубина в сыворотке крови ($M \pm \sigma$)

Показатели		1 группа (новорожденные от женщин с ГСД, n=45)	2 группа (новорожденные от матерей с ФПН, n=52)	3 группа (новорожденные, со статусом здоров, n=38)	Уровень значимости (p)
Билирубин общий, мкмоль/л	1-2 сутки	120,6±44,5	114,0±54,8	95,7±56,6	
	3-5 сутки	209,3±40,6	199,5±51,8	188,8±43,4	
Билирубин неконъюгир ованный, мкмоль/л	1-2 сутки	113,6±43,1	105,9±53,3	89,8±54,4	$p_{1-3,2-3,1-2} > 0,05$
	3-5 сутки	202,3±41,1	193,3±51,9	180,7±43,5	
Билирубин конъюгиров анный, мкмоль/л	1-2 сутки	7,0±2,8	6,2±3,2	5,9±2,9	$p_{1-3,2-3,1-2} > 0,05$
	3-5 сутки	7,4 ± 3,2	7,3 ± 2,2	8,1±1,9	

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Стьюдента).

Наибольшее количество детей с гипербилирубинемией и наиболее высокие значения общего и неконъюгированного билирубина зарегистрированы в группе детей от матерей с ФПН (до 320 мкмоль/л).

Снижение уровня билирубина до нормальных показателей в группе детей от матерей с ГСД происходило несколько быстрее (на $5,3 \pm 1,4$ сутки жизни), по сравнению с детьми во 2-й группе (на $6,6 \pm 2,8$ сутки жизни), $p = 0,01$.

У новорожденных 2-й группы установлена прямая корреляционная зависимость средней силы между гипоксически-ишемическим поражением ЦНС и уровнем общего, свободного и конъюгированного билирубина ($r=0,35$ при $p=0,01$, $r=0,33$ при $p=0,01$, $r=0,38$ при $p=0,01$ соответственно), в 1-й группе таких корреляций не выявлено. Полученные данные позволяют предположить, что наряду с гипоксией, обусловленной ФПН, билирубинемия, возникающая вследствие гемолиза эритроцитов у детей 2-й группы, могла усугубить повреждение ЦНС за счет токсической компоненты.

У новорожденных 1-й группы, по сравнению с двумя другими снижение уровня СРБ, CD23⁺-лимфоцитов и IgG могло быть показателем недостаточности адаптивного гуморального иммунитета.

Необходимость проведения у части детей реабилитационных мероприятий обусловила более позднюю выписку их из роддома. Позднее 5-х суток были выписаны из роддома 42,2% детей 1-й группы и 34,6% детей 2-й группы. В контрольной группе большинство новорожденных (84,2%) были выписаны из роддома на 3-4-е сутки и только 15,8% детей ушли на участок позднее 4-го дня (таблица 25).

Таблица 25 - Сроки выписки новорожденных из роддома

Сутки	1 группа (новорожденные от матерей с ГСД, n=45)		2 группа (новорожденные от матерей с ФПН, n=52)		3 группа (здоровые новорожденные, n=38)		Уровень значимости (p)
	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m	
1-е	0	0	1	1,9±1,9	0	0	$p_{1-3,2-3,1-2}>0,05$
2-е	1	2,2±2,2	10	19,2±5,5	0	0	$p_{1-3,2-3,1-2}>0,05$
3-и	8	17,8±5,5	5	9,6±4,1	15	39,5±7,9	$P_{1-3} = 0,036$ P_{2-3} $= 0,001$ $P_{1-2}>0,05$
4-е	17	37,8±7,2	18	34,6±6,6	17	44,7±8,1	$p_{1-3,2-3,1-2}>0,05$
5-е	14	31,1±6,9	14	26,9±6,2	5	13,2±5,5	$p_{1-3,2-3,1-2}>0,05$
Позднее 5-х суток	5	11,1±3,1	4	7,7±2,6	1	2,6±2,6	$p_{1-3,2-3,1-2}>0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий хи-квадрат).

При определении основной патологии на момент выписки новорожденных из роддома у детей 1-й группы преобладал синдром новорожденного от матери с гестационным сахарным диабетом. У новорожденных 2-й группы – это ишемия

мозга и проявления со стороны органов дыхания. Практически с одинаковой частотой в опытных группах регистрировали анемию новорожденных. Неонатальные желтухи практически в два раза чаще возникали у детей 2-й группы от матерей с ФПН, хотя различия между группами не были достоверными – $p > 0,05$ (таблица 26).

Таблица 26 - Структура патологии новорожденных по состоянию на момент выписки из роддома

Диагноз при выписке	1 группа, n=45		2 группа, n=52		Уровень значимости (p)
	Абс.	%	Абс.	%	
P20-P29 Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода	2	4,4±4,4	24	46,2±7,8	p₁₋₂=0,00001
P20. Внутриутробная гипоксия	1	2,2±2,2	4	7,7±3,7	p ₁₋₂ >0,05
P21. Асфиксия при родах	0	0	13	25,0±6,0	p ₁₋₂ = 0,0005
P22. Дыхательное расстройство у новорожденного	1	2,2±2,2	4	7,7±3,7	p ₁₋₂ >0,05
P23. Врожденная пневмония	0	0	2	3,8±2,7	p ₁₋₂ >0,05
P28. Другие респираторные нарушения, возникшие в перинатальном периоде	0	0	1	1,9±1,9	p ₁₋₂ >0,05
P50-P61 Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного	13	28,9±6,4	23	44,2±7,5	p₁₋₂>0,05
P59 Неонатальная желтуха, обусловленная другими и неуточненными причинами	6	13,3±5,1	13	25,0±6,0	p ₁₋₂ >0,05
P55. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного	0	0	1	1,9±1,9	p ₁₋₂ >0,05
P61.4. Другие врожденные анемии, не классифицированные в других рубриках	7	15,5±5,4	9	17,3±5,2	p ₁₋₂ >0,05
P70-P74 Преходящие эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ, специфичные для плода и новорожденного	45	100,0±0	6	11,5±4,4	p₁₋₂>0,05
P70.0. Синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом	45	100,0±0	0	0	p ₁₋₂ >0,05
P70.4. Другие неонатальные гипогликемии	0	0	6	11,5±4,4	p ₁₋₂ >0,05
P90-P96 Другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде	1	2,2±2,2	29	55,8±6,9	P₁₋₂=0,00001
P91.0 Ишемия мозга	1	2,2±2,2	29	55,8±6,9	P ₁₋₂ =0,00001

Примечание: общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка.

Наибольшие отклонения клинических и лабораторных параметров имели дети 2-й группы с сочетанной патологией, такой как врожденная пневмония,

гипербилирубинемия, перинатальное поражение ЦНС (ППЦНС) различной степени тяжести и др. Из этой группы наблюдения 15 детей на 1-3 сутки жизни были переведены в отделение патологии новорожденных для второго этапа выхаживания и один ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, по причине нарастания дыхательных расстройств и необходимостью постоянного мониторинга жизненно-важных функций. Практически все дети 1-й группы, за исключением 2 детей были выписаны домой.

Таким образом, дети 1 и 2-й групп в раннем неонатальном периоде в той или иной степени имели различные проблемы адаптации. У каждого третьего ребенка от матери с ФПН, в отличие от новорожденных от женщин с ГСД, в дальнейшем была необходимость в наблюдении у специалиста-невролога, в связи с этим, часть детей (30,7%) были переведены в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей.

3.4 Полнота охвата прививками против вирусного гепатита В и туберкулеза в роддоме новорожденных из групп высокого перинатального риска и причины отводов детей от прививок

Несмотря на наличие определенных отклонений в клинических и лабораторных параметрах у детей опытных групп в первые дни жизни необходимо было решать вопросы их вакцинации против вирусного гепатита В и туберкулеза. Учитывая то, что к моменту выписки из родильного дома имела место стабилизация клинико-лабораторных параметров у большинства новорожденных, в соответствии с Национальным календарём профилактических прививок они были вакцинированы в родильном доме (таблица 27).

Таблица 27 - Охват вакцинацией против гепатита В новорожденных опытных и контрольной групп

Группы	Всего детей	Из них							
		Привиты против гепатита В		Не привиты против гепатита В		В т.ч. по причине			
		Абс.	%±m	Абс.	%±m	Медотвода		Отказа родителей от прививок	
				Абс.	%±m	Абс.	%±m	Абс.	%±m
1 группа	45	37	82,2±5,7	8	17,8±5,7	-	-	8	17,8±5,7
2 группа	52	33	63,5±6,7	19	36,5±6,7	3	5,8±3,2	16	30,7±6,4
3 группа	38	30	78,9±6,6	8	21,1±6,6	-	-	8	21,1±6,6

Против вирусного гепатита В наибольшее количество привитых было в 1-й группе и наименьшее во 2-й ($p_{1-2}=0,04$).

Дети были привиты в первые 24 часа жизни, при этом вакцинальный период у всех протекал без видимых отклонений. Медицинские противопоказания к прививке против ВГВ были только у 3-х детей 2-й группы, в том числе у одного из них в связи с гемолитической болезнью новорожденного, и у двух – по причине респираторного дистресс-синдрома (РДС). Основной причиной, по которой не вакцинировали детей против гепатита В стали отказы родителей. Наибольшее число родителей отказавшихся от прививки было во 2-й группе (30,7% против 17,8% в 1-й и 21,1% в контрольной группах).

Еще более проблемная ситуация сложилась по прививке против туберкулеза, по которой число вакцинированных в опытных группах было в 1,5-2,0 раза меньшим, чем привитых против гепатита В, таблица 28.

Таблица 28 - Охват вакцинацией против туберкулеза новорожденных опытных и контрольной групп

Группы	Всего детей	Из них							
		Привиты против туберкулеза		Не привиты против туберкулеза		В том числе по причине:			
		Абс.	%±m	Абс.	%±m	Медотвода		Отказа родителей	
				Абс.	%±m	Абс.	%±m	Абс.	%±m
1 группа	45	26	57,8±7,4	19	42,2±7,4	8	17,8±5,7	11	24,4±6,4
2 группа	52	13	25,0±6,0	39	75,0±6,0	27	51,9±6,9	12	23,1±5,8
3 группа	38	31	81,6±6,3	7	18,4±6,3	0	0	7	18,4±6,3

В 1-й группе практически половина детей были выписаны из роддома без БЦЖ-прививки, а во 2-й группе прививку получил только каждый четвертый новорожденный. В отличие от ситуации с прививкой против гепатита В, по БЦЖ-вакцинации значительную долю занимали медицинские противопоказания. Часть из этих детей (30,7%) были переведены на 2-й этап выхаживания в связи с наличием клинических показаний (таблица 29).

Детализация причин непривитости против туберкулеза показала, что структура медицинских отводов по основному диагнозу у детей опытных групп имела существенные отличия. Так, если в 1-й группе из медицинских отводов основными были анемия новорожденного, при уровне гемоглобина менее 150 г/л, гипербилирубинемия, при уровне общего билирубина более 256 мкмоль/л, то у детей 2-й группы, от женщин с ФПН, в структуре медотводов более чем у половины новорожденных (51,8%) это была церебральная ишемия II степени и еще у части детей состояния связанные с внутриутробной гипоксией плода (РДС, пневмония, анемия). Все медотводы были клинически обоснованными и соответствовали перечню противопоказаний принятых в Национальных руководствах по иммунопрофилактике.

Таблица 29 - Структура медицинских отводов от вакцинации против туберкулеза

Причины медотводов	1 группа (n=8)		2 группа (n=27)		Уровень значимости (p)
	Абс.	%±m	Абс.	%±m	
ВУИ (пневмония)	0	0	2	7,4±5,0	$P_{1-2} > 0,05$
ГБН	0	0	1	3,7±3,6	$P_{1-2} > 0,05$
РДС	1	12,5±11,7	2	7,4±5,0	$P_{1-2} = 0,006$
Гипербилирубинемия	2	25,0±15,3	3	11,1±6,0	$P_{1-2} > 0,05$
Анемия	5	62,5±17,1	4	14,8±6,8	$P_{1-2} = 0,01$
Контакт по туберкулёзу	0	0	1	3,7±3,6	$P_{1-2} > 0,05$
Церебральная ишемия II степени (в т.ч. нарушения мозгового кровообращения)	0	0	14	51,8±9,6	$P_{1-2} = 0,01$
Итого	8	100,0	27	100,0	

Из числа непривитых против туберкулеза каждый четвертый новорожденный не получил прививку по причине отказа от нее родителей.

Количество новорожденных, которые получили в роддоме прививки против двух инфекций соответствовало – 43,7%. Половина новорожденных 1-й группы (53,3%), благодаря адекватному мониторингу уровня сахара в крови и корригирующей терапии (диета, инсулинотерапия у беременных с ГСД) к моменту выписки из роддома были вакцинированы и против вирусного гепатита В и против туберкулеза. Во 2-й группе таких было только 20% детей или каждый пятый (таблица 30).

Таблица 30 - Охват прививками против вирусного гепатита В и туберкулеза в опытных и контрольной группах

Группы	Всего новорожденных	Из них							
		привиты против гепатита В и туберкулеза		привиты только против гепатита В		привиты только против туберкулеза		не привиты вообще	
		Абс.	%±m	Абс.	%±m	Абс.	%±m	Абс.	%±m
1 группа	45	24	53,3±7,4	13	28,9±6,7	2	4,4±3,1	6	13,3±5,1
2 группа	52	11	21,2±5,2	22	42,3±6,8	2	3,8±2,6	17	32,7±6,5
3 группа	38	24	63,2±7,8	6	15,8±5,9	7	18,4±6,3	1	2,6±2,6

Примечание: р– уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий хи-квадрат).

Таким образом, лишь каждый пятый новорожденный от матерей с ФПН выписан из родильного дома с первичным комплексом вакцинации против ВГВ и туберкулеза. Основными причинами непривитости против туберкулеза у новорожденных от матерей с ГСД были анемия и гипербилирубинемия, от матерей с ФПН - церебральная ишемия. Каждая третья-четвертая родильница отказывалась от вакцинации своего ребенка против ВГВ в первые сутки жизни и каждая пятая – от вакцинации БЦЖ перед выпиской из послеродового отделения.

3.5 Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика детей привитых и непривитых против вирусного гепатита В и туберкулеза по причине отказа от прививок

Значительное число отказов родителей от вакцинации против вирусного гепатита В (23,7%) и туберкулеза (22,2%) в роддоме по причине тревоги за здоровье их новорожденного ребенка послужило поводом для сравнительной оценки клинико-иммунологических параметров у новорожденных привитых против гепатита В и туберкулеза и непривитых по причине отказа родителей от вакцинации.

Основной причиной отказа родителей от прививок были беспокойство за здоровье ребенка и боязнь поствакцинальных осложнений. Для того чтобы оценить степень обоснованности отказов от прививки был проведен сравнительный анализ клинических, гематологических и иммунологических показателей пуповинной крови новорожденных от матерей с ГСД и ФПН, в группах вакцинированных и не привитых по причине отказов.

В 1-й группе были вакцинированы против вирусного гепатита В 37 или 82,2%, против туберкулеза 26 детей или 57,8% новорожденных во 2-й группе против гепатита В привиты 33 ребенка или 67,3%, против туберкулеза – 13 детей или 25,0%.

У детей опытных групп, родители которых отказались от проведения прививок ребенку, клинических противопоказаний для их проведения не было. Имеющиеся состояния у этих детей носили транзиторный характер, а именно у части детей в обеих группах имели место признаки умеренной асфиксии при рождении, респираторного дистресс-синдрома, неонатальной желтухи. В группе новорожденных от матерей с ФПН, у 5 детей – при рождении диагностировали СЗРП, что и вызвало беспокойство родителей, и, несмотря на то, что данное состояние не относится к абсолютным противопоказаниям к прививкам, был оформлен информированный отказ родителей от вакцинации (таблица 31).

Таблица 31 - Структура патологии новорожденных перед выпиской из роддома

Диагноз при выписке	1 группа (n=45)				2 группа (n=52)			
	с отказами родителей от вакцинации против гепатита В, n=8		с отказами родителей от вакцинации против туберкулеза, n=11		с отказами родителей от вакцинации против гепатита В, n=16		с отказами родителей от вакцинации против туберкулеза, n=12	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Умеренная асфиксия при рождении	3	37,5	2	18,2	4	25,0	2	16,7
РДС	1	12,5	-	-	2	12,5	-	-
Неонатальная желтуха	2	25,0	3	27,3	4	25,0	5	41,7
СЗРП	-	-	-	-	8	50,0	5	8,3
Клинически значимых проявлений не было	3	37,5	6	54,5	4	25,0	3	25,0

Примечание: общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка.

Во всех случаях отказов родителей от прививки против гепатита В и туберкулеза, причиной стала их личная оценка состояния здоровья ребенка и неуверенность в благоприятном исходе вакцинального процесса.

Учитывая субъективный характер такой оценки состояния новорожденного со стороны родителей, мы приняли решение сравнить ключевые параметры гомеостаза, определяющие систему врожденного иммунитета у привитых и непривитых в каждой из опытных групп.

Сравнительная характеристика гемограмм привитых и непривитых представлена в таблице 32.

Таблица 32 - Показатели ОАК в 1-е сутки жизни у детей привитых и непривитых против вирусного гепатита В

Показатели	новорожденные от матерей с ГСД (n=45)		новорожденные от матерей с ФПН (n=52)	
	с отказами матерей от прививки против гепатита В, n=8	привитые против гепатита В, n=37	с отказами матерей от прививки против гепатита В, n=16	привитые против гепатита В, n=33
	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)
1	2	3	4	5
Гемоглобин, г/дл	16,2(15,9-19,3)	17,8(16,2-19,0)	18,7(17,7-20,1)	18,0 (15,7-19,7)
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,9(4,5-5,1)	5,1(4,8-5,6)	5,2(4,8-5,5)	4,9 (4,7-5,5)

Продолжение таблицы 32

1	2	3	4	5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	279,5(209,5-340,5)	244,0(205,0-274,0)	244,5(199,0-267,5)	258,0 (218,0-317,0)
Гематокрит, %	46,2(44,9-55,0)	52,0(47,6-57,0)	55,3(50,8-57,2)	52,4 (45,2-56,6)
MCV, мкм ³ Средний объем эритроцита	101,0(97,0-107,5)	100,5(98,0-104,3)	105,0(99,5-106,8)	101,0 (98,0-106,0)
MCH, pg Среднее содержание гемоглобина в эритроците	35,8(34,1-37,5)	34,3(33,1-35,9)	35,7(35,1-37,2)	34,9 (33,4-36,6)
MCHC, g/dl Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	35,1(34,6-35,7)	34,5(33,4-35,4)	34,9(33,3-35,5)	34,4 (33,6-35,1)
RDW, % Показатель гетерогенности эритроцитов по объёму	15,3(10,7-16,1)	15,4(14,5-16,8)	16,3(15,7-16,7)	15,6 (15,0-16,7)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	19,0(16,8-24,3)	17,3(13,8-20,4)	15,1(12,5-17,7)	18,8 (15,7-23,2)**
Эозинофилы, %	2,0(1,5-4,5)	3,0(1,0-5,0)	2,5(1,0-3,0)	2,0 (1,0-4,0)
Палочкоядерные, %	9,0(8,0-13,0)	7,0(6,0-8,0)**	6,5(4,0-8,5)	8,0 (6,0-11,0)
Сегментоядерные, %	49,0(47,0-57,5)	52,0(44,0-59,0)	43,0(42,0-53,0)	49,0 (44,0-52,0)
Лимфоциты, %	23,0(17,0-31,5)	28,0(24,0-34,0)	41,0(26,5-44,5)	32,5 (25,0-38,0)
Моноциты, %	9,0(7,0-14,5)	8,0(6,0-10,0)	8,0(6,5-10,5)	8,5 (7,0-10,0)
СОЭ, мм/час	1,0(1,0-3,0)	1,0(1,0-1,0)	1,0(1,0-6,0)	1,0 (1,0-1,0)

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Крассела-Уолиса).

При сравнительном анализе параметров ОАК в 1-й группе имели место различия только по относительному количеству палочкоядерных нейтрофилов, доля которых в группе непривитых была в 1,3 раза больше, хотя суммарная доля нейтрофилов между группами была вполне сопоставимой (58,0% и 59,0% соответственно). Однако некоторое снижение уровня гемоглобина и повышение количества тромбоцитов у детей без прививки могут свидетельствовать о возможном текущем иммунном гемоконфликте, который клинически проявлялся билирубинемией и анемией. Во 2-й группе достоверными различия были в абсолютном количестве лейкоцитов, число которых в микролитре крови у «отказников» было несколько снижено, тогда как абсолютное количество лимфоцитов в обеих группах было вполне сопоставимым. Следовательно, по основным параметрам ОАК можно было констатировать, что ни один из анализируемых показателей гемограммы в сравниваемых группах не выходил за пределы нормативных значений для детей этого возраста.

По биохимическим показателям крови достоверных отклонений от нормативных параметров также не было установлено. Однако у детей с отказами

родителей от прививки в обеих группах в первые 48 часов жизни имели место более высокие уровни общего билирубина и неконъюгированной его фракции за счет гемолиза эритроцитов в условиях текущего иммуноконфликта. В дальнейшем, на 3-5 сутки жизни, в 1-й группе среди привитых и непривитых показатели общего и свободного билирубина практически сравнялись, тогда как во 2-й группе эти различия продолжали сохраняться и в более поздние сроки (таблица 33). В последующем 2 ребенка 1-й группы и 4 детей из 2-й группы, из числа непривитых по причине отказа родителей, наблюдались в связи с сохраняющейся гипербилирубинемией.

Таблица 33 - Биохимические показатели в 1-е сутки жизни у новорожденных в группах привитых и непривитых против вирусного гепатита В по причине отказа от вакцинации

Показатели		новорожденные от матерей с ГСД		новорожденные от матерей с ФПН	
		с отказами родителей от вакцинации против гепатита В, n=8	привитые против гепатита В, n=37	с отказами родителей от вакцинации против гепатита В, n=16	привитые против гепатита В, n=33
Билирубин общий, мкмоль/л	1-2 сут.	134,6(97,7-166,7)	113,7(97,2-137,2)	135,3(111,1-144,7)*	101,2(40,0-129,0)
	3-5 сут.	189,9(181,8-200,8)	204,0(175,9-247,5)	188,6(172,8-283,5)	178,4(170,2-212,7)
Билирубин неконъюгированный, мкмоль/л	1-2 сут.	126,4(92,4-155,4)	108,6 (92,8-131,0)	127,6(105,7-138,8)**	94,7 (37,1-112,8)
	3-5 сут.	180,8(175,0-188,7)	189,5(166,5-242,2)	193,7(172,3-277,5)	171,4(162,5-198,5)
Билирубин конъюгированный, мкмоль/л	1-2 сут.	10,5(6,0-11,8)*	5,8(5,2-6,7)	6,8(5,7-10,1)	5,1(2,9-5,9)
	3-5 сут.	8,1(6,8-14,1)*	6,1(5,5-7,5)	6,05(5,1-7,6)	7,1(6,7-7,6)
Глюкоза, ммоль/л		3,4(3,0-3,4)	3,3(2,7-3,6)	3,2(2,8-3,5)	3,3(3,1-3,9)
СРБ, мг/л		2,0(1,2-3,0)	2,0(1,4-9,4)	6,5(3,0-9,5)	3,3(3,1-3,9)
Общий белок, г/л		54,0(51,0-55,0)	52,4(51,0-54,4)	52,5(48,5-59,5)	52,0(50,0-57,0)

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Крассела-Уолиса).

При сравнительном анализе биохимических показателей периферической крови среди привитых и непривитых у детей 2-й группы обращало на себя внимание высокая концентрация в периферической крови острофазных белков,

что могло быть обусловлено как внутриутробной гипоксией, так и асфиксией во время родов (таблица 33). То, что это состояние не вышло за пределы компенсаторных возможностей организма новорожденного подтверждают показатели общего анализа крови в первые сутки после рождения и цитокиновый профиль пуповинной крови.

При оценке иммунологических параметров в группах привитых и непривитых значимых различий между показателями основных популяций и субпопуляций лимфоцитов пуповинной крови не установлено, за исключением некоторой разбалансировки отдельных субпопуляций лимфоцитов, которая свидетельствует о супрессивной направленности клеточного звена иммунитета у непривитых против гепатита В во 2-й группе. В 1-й группе у непривитых умеренное снижение абсолютного количества популяций и субпопуляций лимфоцитов пуповинной крови и снижение экспрессии ранних маркеров активации не исключает недостаточности клеточного звена иммунитета и, как следствие, риска инфекционной патологии, однако полученные данные об отсутствии достоверных различий между группами позволяют говорить о том, что по иммунологическим параметрам веских оснований для отказа от прививки против гепатита В у родителей не было (таблица 34).

Таблица 34 - Характеристика основных субпопуляций лимфоцитов пуповинной крови детей привитых и непривитых против вирусного гепатита В по причине отказа от вакцинации

Показатели	новорожденные от матерей с ГСД		новорожденные от матерей с ФПН	
	с отказами матерей от прививки против гепатита В, n=8	привитые против гепатита В, n=37	с отказами матерей от прививки против гепатита В, n=16	привитые против гепатита В, n=33
	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)
1	2	3	4	5
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	12,6(10,0-14,0)	10,2(8,1-11,8)	10,4(7,7-13,7)	11,9(8,9-15,0)
Лимфоциты, %	28,0(24,5-33,5)	36,0(28,0-43,0)	40,5(28,0-49,5)	34,0(27,0-46,0)
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	3,2(3,1-3,7)	3,8(2,6-4,7)	4,5(3,0-5,6)	3,7(2,9-5,1)
CD3,%	48,5(39,5-53,5)	57,0(49,0-62,9)	47,5(28,0-59,5)	54,0(46,0-61,0)

Продолжение таблицы 34

1	2	3	4	5
CD3, 10 ⁹ /л	1,6(1,5-1,7)	1,7(1,4-2,5)	2,2(0,8-2,9)	1,9(1,6-2,6)
CD19, %	11,5(8,0-20,0)	14,0(10,0-18,0)	12,5(7,5-16,0)	15,0(10,0-17,0)
CD19, 10 ⁹ /л	0,4(0,3-0,6)	0,5(0,3-0,6)	0,4(0,3-0,8)	0,6(0,4-0,7)
CD4, %	37,0(28,5-40,0)	39,0(31,0-44,0)	31,5(18,0-42,5)	38,0(32,0-45,0)
CD4, 10 ⁹ /л	1,2(1,0-1,3)	1,3(0,9-1,7)	1,5(0,6-2,2)	1,5(1,1-1,8)
CD8, %	13,0(9,0-14,5)	16,0(13,0-20,0)	14,5(8,5-19,5)	17,0(12,0-19,0)
CD8, 10 ⁹ /л	0,4(0,3-0,5)	0,6(0,4-0,8)	0,7(0,3-0,9)	0,6(0,4-0,7)
CD23, %	2,5(1,5-4,0)	4,0(2,0-7,0)	2,5(1,0-5,0)	5,0(3,0-7,0)**
CD23, 10 ⁹ /л	0,09(0,05-0,12)	0,14(0,06-0,2)	0,1(0,07-0,2)	0,17(0,1-0,3)
CD16,56, %	9,5(7,0-13,5)	9,0(6,0-13,0)	6,0(4,0-11,5)	8,0(5,0-14,0)
CD16,56, 10 ⁹ /л	0,3(0,2-0,4)	0,28(0,18-0,48)	0,18(0,15-0,64)	0,28(0,2-0,6)
CD4/CD8	2,9(2,2-3,9)	2,4(2,0-2,9)	2,1(1,5-2,5)	2,2(1,8-2,6)

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Крассела-Уолиса).

Параметры гуморального звена иммунитета также были сопоставимы между группами. Однако в 1-й группе среди не вакцинированных детей имели место более высокая концентрация ЦИК и ранних IgM, что могло быть обусловлено избыточной антигенной нагрузкой, в связи с ранним началом гемолитического процесса в условиях иммунного гемоконфликта. Отсутствие острофазных белков и отклонений в формуле периферической крови, в частности в количестве лейкоцитов и нейтрофилов, не позволяет связать выявленные отклонения с генерализованной активацией иммунной системы (таблица 35). Появление в пуповинной крови у части детей от женщин с ГСД IgM можно считать проявлением патологии сосудов плаценты обусловившей пассивный перенос иммуноглобулинов этого класса. Некоторое повышение количества ЦИК в этой группе компенсируется повышением активности моноцитарно-макрофагального звена в условиях родового стресса и также может быть следствием включения адаптационных механизмов новорожденного в первые дни после рождения.

Таблица 35 - Показатели гуморального иммунитета пуповинной крови детей основных групп привитых и непривитых против вирусного гепатита В по причине отказа от вакцинации

Показатели	новорожденные от женщин с ГСД		новорожденные от женщин с ФПН	
	с отказами матерей от прививки против гепатита В, n=8	привитые против гепатита В, n=37	с отказами матерей от прививки против гепатита В, n=16	привитые против гепатита В, n=33
ЦИК общие., усл.ед.	8,0(3,5-9,0)	5,0(0,0-11,0)	3,5(0,0-18,5)	6,0(0,0-14,0)
IgA г/л	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)
IgM г/л	0,12(0,0-0,3)	0,0(0,0-0,2)	0,0(0,0-0,1)	0,0(0,0-0,2)
IgG г/л	12,5(10,6-13,5)	10,5(9,2-12,5)	12,0(8,7-14,7)	11,2(10,0-14,5)
IgE г/л	2,04(0,3-2,6)	3,1(1,8-3,6)	1,4(0,4-2,5)	2,8(0,7-4,9)

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Крассела-Уолиса).

По параметрам цитокинового профиля, несмотря на отсутствие достоверных различий внутри анализируемых групп, повышение уровня ИЛ-8 как в 1-й, так и во 2-й группах новорожденных может быть следствием активации механизмов системной регуляции клеточного звена иммунитета, при координирующем влиянии на эти процессы активности Т-лимфоцитов хелперов, основных продуцентов интерлейкинов с противовоспалительной активностью (ИЛ-4, ИЛ-10) (таблица 36).

Таблица 36 - Содержание про- и противовоспалительных цитокинов пуповинной крови детей из основных групп привитых и непривитых против вирусного гепатита В по причине отказа от вакцинации

Показатели	новорожденные от матерей с ГСД		новорожденные от матерей с ФПН	
	с отказами родителей от вакцинации против гепатита В, n=8	привитые против гепатита В, n=37	с отказами родителей от вакцинации против гепатита В, n=16	привитые против гепатита В, n=33
ИЛ-1 β , пг/мл	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,5)
ИЛ-6, пг/мл	2,8(0,9-3,6)	2,8(0,5-4,7)	2,7(0,008-8,6)	3,5(0,9-7,8)
ИЛ-8, пг/мл	18,8(16,5-37,3)	20,8(17,2-69,6)	14,6(13,9-34,6)	23,5(16,2-43,8)
TNF- α , пг/мл	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)
IFN- γ , пг/мл	0,0(0,4-1,4)	0,0(0,0-1,3)	0,23(0,0-3,1)	0,0(0,0-2,1)
ИЛ-4, пг/мл	0,4(0,14-1,4)	0,5(0,0-1,5)	0,0(0,0-1,3)	0,4(0,0-1,3)
ИЛ-10, пг/мл	0,4(0,0-3,1)	0,0(0,0-3,2)	0,07(0,0-0,42)	0,0(0,0-0,32)

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Крассела-Уолиса).

Таким образом, сравнительный анализ клинической и иммунологической характеристики детей привитых и непривитых против гепатита В в группах не позволил с этих позиций найти аргументы для отказа родителей от прививки.

Еще одной прививкой, которую ребенок получает в роддоме, является вакцинация против туберкулеза. По календарю эта прививка приходится на 3-7 сутки жизни. В анализируемых группах также были родители, которые отказывались от вакцинации против туберкулеза. В процессе исследования было принято решение по данным клинической характеристики детей и параметрам гемо- и иммунограммы провести экспертную оценку обоснованности такого решения.

В группе новорожденных от матерей с ГСД из 45 родителей 11 отказались от вакцинации против туберкулеза, что составило 24,4%, в группе от матерей с ФПН – 12 из 52 или 23,1%.

У детей от матерей с ГСД, отказавшихся от прививки против туберкулеза на момент вакцинации БЦЖ клинических противопоказаний для её проведения не было. У новорожденных от матерей с ФПН, из 12 непривитых по причине отказа родителей у 2-х детей в анамнезе имела место умеренная асфиксия в родах, у 5 детей неонатальная желтуха, ещё у 5 детей – СЗРП, который не был основанием для отказа от вакцинации.

У новорожденных 1-й группы непривитых БЦЖ в гемограмме имело место повышение количества лейкоцитов с умеренным сдвигом лейкоцитарной формулы влево с достоверным повышением относительного и абсолютного количества палочкоядерных нейтрофилов. В обеих группах у детей с отказами родителей обращало на себя внимание повышение относительного и абсолютного количества эозинофилов, что не исключает материнский аллергический компонент. По другим параметрам гемограммы различий в группах не установлено (таблица 37).

Таблица 37 - Показатели ОАК у детей в 1-е сутки жизни привитых и непривитых против туберкулеза

Показатели	новорожденные от женщин с ГСД (n=45)		новорожденные от женщин с ФПН (n=52)	
	с отказами матерей от прививки против туберкулеза, n=11	привитые против туберкулеза, n=26	с отказами матерей от прививки против туберкулеза, n=12	привитые против туберкулеза, n=13
	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)
Гемоглобин, г/дл	17,0(16,2-19,2)	17,8 (16,7-18,8)	18,5(17,7-19,8)	18,6 (17,7-19,6)
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,9(4,8-5,7)	5,2 (4,8-5,6)	5,4(4,9-5,7)	5,1 (5,0-5,8)
Тромбоциты, $10^9/л$	265,0(197,0-329,0)	241,5 (206,-283,0)	236,5(177,0-266,0)	258,0 (195,0-288,0)
Гематокрит,%	50,1(46,3-59,4)	52,2 (49,4-57,1)	55,1(51,3-59,0)	54,0 (52,4-57,7)
MCV, $мкм^3$	101,0(96,0-104,7)	100,0 (98,0-103,0)	102,5(99,5-106,2)	105,0 (100,0-107,0)
MCH, pg	33,6(32,9-35,4)	34,5 (33,2-37,1)	35,2(33,9-36,5)	35,7 (34,7-36,7)
MCHC, g/dl	34,6(33,9-35,0)	34,7 (33,8-35,6)	33,9(32,8-35,1)	34,4 (33,3-35,5)
RDW,%	16,4(15,4-16,6)	15,2 (11,7-16,9)	15,9(15,0-16,5)	15,7 (14,8-16,4)
Лейкоциты, $10^9/л$	20,4(16,8-25,2)	16,6 (13,8-20,4)	18,5(14,1-23,6)	18,8 (16,4-21,0)
Эозинофилы, %	4,9(4,8-5,7)	2,0 (1,0-4,0)	5,4(4,9-5,6)	3,0 (2,0-3,0)
Палочкоядерные, %	10,0(7,0-14,0)	7,0 (6,0-8,0)**	7,0(4,0-8,5)	5,0 (3,0-8,0)
Сегментоядерные, %	53,0(39,0-63,0)	51,0 (45,0-56,0)	45,5(42,5-53,0)	49,0 (46,0-51,0)
Лимфоциты, %	28,0(20,0-37,0)	28,0 (23,8-32,0)	32,5(27,0-42,0)	32,5 (28,0-37,5)
Моноциты, %	8,0(6,0-10,0)	8,0 (6,0-10,0)	10,0(7,5-12,0)	9,0 (7,0-13,0)
СОЭ, мм/час	1,0(1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0(1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,5)

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Крассела-Уолиса).

По биохимическим показателям различия в группах привитых и непривитых БЦЖ имели место по уровню общего, конъюгированного и неконъюгированного билирубина, значения которых у непривитых по причине отказа родителей были несколько выше, чем у вакцинированных, возможно, что нарастание желтухи в этой группе и было основной причиной отказа от прививки у родителей. Наиболее значимыми эти различия были во 2-й группе детей, от женщин с ФПН особенно в первые сутки жизни. Среди непривитых повышение общего билирубина было обусловлено его свободной фракцией (в 2 раза выше, по сравнению с детьми, которые были вакцинированы, что клинически подтверждалось и более длительными проявлениями желтухи у детей этой группы) (таблица 38).

Таблица 38 - Биохимические показатели у новорожденных основных групп привитых и непривитых против туберкулеза по причине отказа родителей (1-е сутки жизни)

Показатели		новорожденные от матерей с ГСД		новорожденные от матерей с ФПН	
		с отказами родителей от вакцинации против туберкулеза, n=11	привитые против туберкулеза, n=26	с отказами родителей от вакцинации против туберкулеза, n=12	привитые против туберкулеза, n=13
Билирубин общий, мкмоль/л	1-2 сут.	123,8(109,6-153,0)	105,2 (95,8-134,8)	153,4(102,7-203,0)*	72,1 (31,0-115,4)
	3-5 сут.	181,9(181,8-235,0)	175,6(168,7-197,9)	276,3(188,6-283,5)	164,0(140,8-187,0)
Билирубин неконъюгированный, мкмоль/л	1-2 сут.	116,0(102,1-141,4)**	99,9 (91,0-128,3)	147,9(97,6-188,5)*	67,0 (28,1-109,9)
	3-5 сут.	175,2(175,1-232,8)**	169,6(162,6-188,6)	268,7(183,5-277,5)	157,1(133,1-178,9)
Билирубин конъюгированный, мкмоль/л	1-2 сут.	7,1(5,9-9,7)**	5,6 (5,1-6,1)	6,6(5,2-14,5)*	5,1 (2,9-5,7)
	3-5 сут.	6,8(6,7-8,3)*	5,8(5,3-6,6)	6,0(5,1-7,6)	7,9(6,9-8,8)
Глюкоза, ммоль/л		2,8(2,6-3,4)	3,3 (3,0-3,6)	3,0(2,8-3,3)	3,6 (3,2-4,4)*
СРБ, мг/л		2,0(1,1-3,0)	1,4 (1,4-1,45)	4,3(2,5-4,4)	2,7 (1,2-4,5)
Общий белок, г/л		57,5(53,0-61,0)	51,0 (50,0-53,0)*	50,0(48,0-50,0)	57,0 (52,0-59,0)

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Крассела-Уолиса).

В иммунограмме детей опытных групп, подлежащих прививке против туберкулеза, имело место некоторое нарушение баланса отдельных субпопуляций лимфоцитов, наиболее выраженное в группе детей от женщин с ГСД. Относительное количество лимфоцитов и их отдельных субпопуляций - $CD3^+$, - $CD4^+$ было значимо меньшим, чем в группе привитых. Однако их абсолютное количество, как и величина иммунорегуляторного индекса, не выходили за пределы возрастной нормы и не демонстрировали различий между группами привитых и непривитых, хотя на лицо был факт нарушений межклеточной кооперации отдельных звеньев иммунной системы. Во 2-й группе достоверных различий между привитыми и непривитыми по показателям клеточного звена иммунитета установлено не было (таблица 39).

Таблица 39 - Иммунологические показатели основных субпопуляций лимфоцитов пуповинной крови детей основных групп привитых и непривитых против туберкулеза по причине отказа родителей

Показатели	новорожденные от женщин с ГСД		новорожденные от матерей с ФПН	
	с отказами матерей от прививки против туберкулеза, n=11	привитые против туберкулеза, n=26	с отказами матерей от прививки против туберкулеза, n=12	привитые против туберкулеза, n=13
	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	Me (P25-P75)
1	2	3	4	5
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,8(11,1-13,5)	8,9 (7,1-10,9)**	13,1(10,7-15,7)	13,2 (9,6-15,3)
Лимфоциты, %	28,0(24,0-38,0)	37,0 (30,0-44,0)	34,5(25,0-44,0)	34,0 (29,0-46,0)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	3,2(2,7-4,7)	3,5 (2,3-4,4)	3,7(3,5-5,5)	4,2 (3,4-5,4)
CD3,%	46,0(37,0-55,0)	58,0 (51,0-64,0)**	46,5(31,5-52,5)	47,0 (42,0-56,0)
CD3,10 ⁹ /л	1,6(1,2-1,7)	1,7 (1,3-2,5)	1,9(1,1-2,3)	2,1 (1,67-2,9)
CD19, %	15,0(10,0-22,0)	13,0 (10,0-18,0)	12,0(8,5-16,0)	16,0 (11,0-19,0)
CD19, 10 ⁹ /л	0,4(0,3-0,7)	0,42 (0,28-0,53)	0,4(0,2-0,9)	0,7 (0,4-0,82)
CD4, %	35,0(28,0-40,0)	40,0 (35,0-47,0)*	33,0(21,0-40,0)	33,0 (28,0-39,0)
CD4, 10 ⁹ /л	1,13(0,9-1,3)	1,2 (0,9-1,75)	1,3(0,7-1,8)	1,5 (1,16-2,1)
CD8, %	13,0(10,0-16,0)	17,0 (13,0-20,0)	12,0(10,0-17,5)	17,0 (14,0-20,0)
CD8, 10 ⁹ /л	0,5(0,3-0,6)	0,47 (0,35-0,8)	0,6(0,2-0,8)	0,64 (0,61-0,9)
CD23, %	6,0(2,0-7,0)	3,5 (2,0-5,0)	4,0(2,0-5,5)	4,0 (2,0-6,0)
CD23, 10 ⁹ /л	0,13(0,06-0,32)	0,12 (0,06-0,2)	0,16(0,08-0,2)	0,17 (0,08-0,3)
CD16,56, %	11,0(8,0-14,0)	8,5 (6,0-13,0)	11,5(6,5-20,0)	11,0 (4,0-19,0)
CD16,56, 10 ⁹ /л	0,4(0,24-0,6)	0,3 (0,15-0,43)	0,4(0,2-0,8)	0,48 (0,17-0,92)
CD4/CD8	2,7(1,7-3,2)	2,4 (2,0-3,1)	2,0(1,7-3,2)	2,2 (1,8-2,3)

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Крассела-Уолиса).

По параметрам гуморального иммунитета различия внутри анализируемых групп отсутствовали, хотя обращал на себя внимание более высокий уровень ЦИК в пуповинной крови у непривитых детей (таблица 40). Возможно, повышение ЦИК являлось необходимым условием функциональной активности иммунной системы в условиях нарастающего гемоконфликта. Ранее аналогичная ситуация была описана Чистяковой Г.Н. [143], которая показала, что для детей от

матерей с ГСД, была характерна экспрессия маркеров активации, при увеличении количества НК-клеток, IL-8 и ЦИК.

Таблица 40 - Показатели гуморального иммунитета пуповинной крови детей привитых и непривитых против туберкулеза по причине отказа родителей

Показатели	новорожденные от женщин с ГСД		новорожденные от женщин с ФПН	
	с отказами матерей от прививки против туберкулеза, n=11	привитые против туберкулеза, n=26	с отказами матерей от прививки против туберкулеза, n=12	привитые против туберкулеза, n=13
ЦИК общие., усл.ед.	8,0(2,0-11,0)	4,5 (1,0-7,0)	10,0(0,0-14,0)	2,0 (1,0-14,0)
IgA г/л	0,0(0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
IgM г/л	0,17(0,0-0,3)	0,0 (0,0-0,17)	0,05(0,0-0,17)	0,0 (0,0-0,25)
IgG г/л	10,5(9,0-10,7)	10,7 (9,3-12,5)	11,5(9,5-15,0)	11,5 (10,0-14,5)
IgE г/л	2,3(0,6-3,3)	2,9 (1,9-3,5)	2,2(0,6-3,1)	1,97 (1,12-3,2)

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Крассела-Уолиса).

Значения про- и противовоспалительных цитокинов также были сопоставимы в группах детей с отказами родителей от вакцинации БЦЖ с показателями новорожденных, в дальнейшем привитых против туберкулеза. Несмотря на отсутствие достоверных различий, следует отметить, что у детей 2-й группы непривитых против туберкулеза уровень IL-6 в пуповинной крови был в 2,1 раза выше по сравнению с таковым у привитых, что при сочетании с высокой концентрацией острофазных белков (СРБ) определяет тяжесть перенесенной в родах гипоксии и может рассматриваться как «воспалительная» перестройка микроциркуляции вследствие активации врожденного и приобретенного компонентов иммунной системы (таблица 41).

Имеющие место отдельные отклонения в параметрах пуповинной крови - популяции и субпопуляции лимфоцитов и медиаторы межклеточного взаимодействия – интерлейкины, а также изменения в ОАК, гемограмме и биохимии в 1-2 сутки жизни, являются показателями степени готовности новорожденного к адаптации в новых условиях существования, отражают степень зрелости его иммунной системы, и способность отдельных её звеньев к кооперации в иммунологических реакциях.

Таблица 41 - Содержание про- и противовоспалительных цитокинов пуповинной крови детей из групп высокого риска, родители которых отказались от вакцинации и привитых против туберкулеза

Показатели	новорожденные от матерей с ГСД		новорожденные от матерей с ФПН	
	с отказами родителей от вакцинации против туберкулеза, n=11	привитые против туберкулеза, n=26	с отказами родителей от вакцинации против туберкулеза, n=12	привитые против туберкулеза, n=13
1	2	3	4	5
IL-1 β , пг/мл	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0(0,0-0,2)	0,0 (0,0-0,9)
IL-6, пг/мл	2,5 (1,7-4,6)	2,9 (0,06-4,7)	5,8(1,8-8,1)	2,7 (0,8-8,2)
IL-8, пг/мл	19,7 (16,5-29,8)	27,2 (20,8-69,6)	19,8(13,9-32,5)	33,3 (17,9-78,3)
TNF- α , пг/мл	0,0 (0,0-0,7)	0,0 (0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
IFN- γ , пг/мл	0,0 (0,0-1,2)	0,25 (0,0-1,4)	0,0(0,0-3,1)	0,0 (0,0-2,45)
IL-4, пг/мл	0,6 (0,07-1,0)	0,47 (0,0-1,5)	0,2(0,0-1,0)	0,6 (0,0-1,6)
IL-10, пг/мл	0,0 (0,0-0,7)	0,42 (0,0-3,2)	0,0(0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,15)

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Крассела-Уолиса).

Таким образом, можно констатировать, что большинство существующих механизмов направлены на сдерживание избыточного и формирование, так называемого, нормэргического иммунного ответа.

3.6 Корреляционные взаимосвязи между факторами риска развития перинатальной патологии и лабораторными показателями крови

При изучении влияния тех или иных факторов пре- и перинатального периодов на формирование врожденного и адаптивного иммунитета с целью выявления наиболее значимых из них был проведен корреляционный анализ.

Неблагоприятные условия развития плода, связанные с нарушениями углеводного обмена, маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики, внутриутробной гипоксией являются определяющими факторами в процессах адаптации плода во внутриутробном и внеутробном состоянии. Состояние матери во время настоящей беременности в определенной степени определило формирование системы врожденного и адаптивного иммунитета. Так у новорожденных 1-й группы, от матерей с ГСД особенности течения беременности в той или иной степени повлияли на созревание клеток иммунной системы и их

функциональную активность, что сформировало иммунологический профиль ребенка и его иммунологическую компетентность. Таблица 42.

Таблица 42 - Корреляционные взаимосвязи между отдельными факторами течения беременности и иммунологическими показателями в 1-й группе детей

Показатели	ОРВИ во время беременности		Угроза прерывания беременности		Анемия во время беременности		Гипоксия плода во время беременности/родов	
	R	P	R	P	R	P	R	P
CD3 ⁺	0,34	p<0,05	-0,31	p<0,05	-	-	-0,3	p<0,05
CD4 ⁺	0,33	p<0,05	-0,29	p<0,05	-	-	-	-
CD8 ⁺	0,32	p<0,05	-	-	-	-	-0,3	p<0,05
CD19 ⁺	-		-0,47	p<0,05	-	-	-	-
CD23 ⁺	-		-0,33	p<0,05	-	-	-	-
IL-1 β	-		-	-	0,6	p<0,05	0,35	p<0,05
IL-6	-		-	-	0,32	p<0,05	-	-

Примечание: p-уровень значимости, r-коэффициент корреляции Спирмена, расчет проводился по абсолютным значениям показателей

У новорожденных 1-й группы были выявлены взаимосвязи средней интенсивности между эпизодами ОРВИ во время беременности и степенью зрелости к моменту рождения основных субпопуляций лимфоцитов, а именно CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺. Угроза прерывания беременности негативно влияла на процессы созревания CD3⁺, CD4⁺, CD23⁺, CD19⁺.

Анемия во время беременности оказала более значимое влияние на активность иммунокомпетентных клеток и продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6), т.е. активность неспецифических факторов защиты.

Также установлено отрицательное влияние гипоксии во время беременности/родов на созревание иммунокомпетентных клеток и их функциональную активность. Стоит отметить, что выявленные взаимодействия были хотя и достоверные, но малой силы, и только отрицательное влияние угрозы прерывания на CD19⁺ и анемии во время беременности на IL-1 β имели среднюю по величине силу взаимодействия.

Количество корреляционных связей между отдельными состояниями течения беременности и иммунологическими показателями детей 2-й группы было кратно большим, чем в 1-й группе (38 против 12) (таблица 43).

Таблица 43 - Корреляционные взаимосвязи между отдельными иммунологическими показателями в группе детей от матерей с ФПН

Показатели	Угроза прерывания беременности		Анемия во время беременности		Гипоксия плода во время беременности/п родов		СЗРП		Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CD8 ⁺	-	-	-	-	-	-	-0,33	p<0,05	-	-
CD16,56	0,31	p<0,05	-	-	-	-	-0,31	p<0,05	0,28	p<0,05
IgG	0,38	p<0,05	-	-	-	-	-	-		
IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	0,28	p<0,05
IgE	-	-	-	-	-	-	-0,28	p<0,05	-	-
Лимфоциты	-	-	-	-	-0,3	p<0,05	-	-	-	-
Лейкоциты	-	-	-	-	-	-	-0,38	p<0,05	-	-
Тромбоциты	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,33	p<0,05
Общий белок	-	-	-	-	-	-	-0,34	p<0,05	0,35	p<0,05
Свободный билирубин	-	-	0,32	p<0,05	-	-	-	-	0,33	p<0,05
Общий билирубин	-	-	0,3	p<0,05	-	-	-	-	0,35	p<0,05
Конъюгированный билирубин	-	-	-	-	-	-	-	-	0,38	p<0,05
IL-6	-	-	-	-	0,44	p<0,05	-	-	-	-

Примечание: p-уровень значимости, r-коэффициент корреляции Спирмена, расчет проводился по абсолютным значениям показателей

По сравнению с 1-й группой такие состояния детей 2-й группы как СЗРП и гипоксия отрицательно влияют на супрессорную и киллерную активность лимфоцитов, вместе с этим дефицит белка и нарушение процесса обмена билирубина привели к более значительной дезадаптации детей рожденных женщинами с ФПН.

Были найдены взаимосвязи между угрозой прерывания беременности и содержанием натуральных киллеров и IgG. Анемии во время беременности у женщин с ФПН в дальнейшем также влияет на процессы обмена билирубина.

Также была выявлена обратная взаимосвязь между наличием гипоксии во время беременности и количеством лимфоцитов и прямая связь с провоспалительным IL-6. Как известно, острая гипоксия плода в родах в сочетании с хроническим дефицитом кислорода у плода приводит к более высокой продукции IL-6 и росту числа В-лимфоцитов с выбросом их в

пуповинную кровь. Следует отметить, что IL-6 является фактором роста для В-клеток [157].

Но, как и у детей 1-й группы, во 2-й – все связи достоверно низкого уровня, что вероятно указывает на проявление супрессивной направленности клеточного звена иммунитета, и под действием на плод гипоксии появление активности провоспалительного цитокина.

Однако, на наш взгляд, наиболее значимым в формировании иммунологической компетентности было взаимодействие между отдельными иммунокомпетентными клетками в иммунологических реакциях.

Структура корреляционных взаимосвязей между отдельными звеньями иммунитета представлена в таблице 44.

Таблица 44 - Корреляционные взаимосвязи между отдельными иммунологическими показателями пуповинной крови

Иммунологические показатели	1 группа (новорожденные от матерей с ГСД, n=45)		2 группа (новорожденные от матерей с ФПН, n=52)		3 группа (здоровые новорожденные, n=38)	
	R	P	R	P	R	P
ЦИК * IL-4 (пг/мл)	-0,44	0,002	-	-	-	-
IL-1 β *IL6 (пг/мл)	0,44	0,003	-	-	-	-
IFN- γ (пг/мл) *IL10 (пг/мл)	0,38	0,008	0,33	0,01	0,59	0,00008
TNF- α (пг/мл)*IL10 (пг/мл)	0,49	0,0006	-	-	0,33	0,04
TNF- α (пг/мл)*IL4 (пг/мл)	0,54	0,00009	0,57	0,00001	0,5	0,008
CD3 (10/л) * IL-10 (пг/мл)	0,37	0,01	-	-	-	-
CD4 (10/л) * IL-10 (пг/мл)	0,35	0,01	-	-	-	-
CD16/56 *IL6 (пг/мл)	-	-	0,33	0,01	-	-
CD16/56 *ЦИК	-	-	0,38	0,004	0,63	0,00002
IgG (г/л)*IL6 (пг/мл)	-	-	0,34	0,012	-	-
ЦИК*IL6 (пг/мл)	-	-	0,45	0,0009	-	-
IL-8*IL-10 (пг/мл)	0,51	0,0003	0,57	0,000008	0,77	0,0000001

Примечание: р-уровень значимости, r-коэффициент корреляции Спирмена, расчет проводился по абсолютным значениям показателей

У новорожденных от матерей с ГСД по показателям клеточного иммунитета, согласно полученным данным количество CD3⁺, CD4⁺- лимфоцитов коррелировало с концентрацией IL-10, а он в свою очередь с концентрацией IL-8 (рисунок 12). Таким образом, содержание цитокинов влияло на активность клеточного звена иммунитета. Выявленные корреляции абсолютной численности CD3⁺, CD4⁺-клеток с содержанием IL-10, свидетельствует о позитивной регуляции в сторону Th2-зависимого иммунного ответа. Вместе с этим во всех

группах обнаружено кооперативное взаимодействие провоспалительных медиаторов межклеточного взаимодействия с противовоспалительными цитокинами, что в свою очередь регулирует рост и эффекторные функции субпопуляций Th и предотвращает смещение ответа Th1 или Th2.

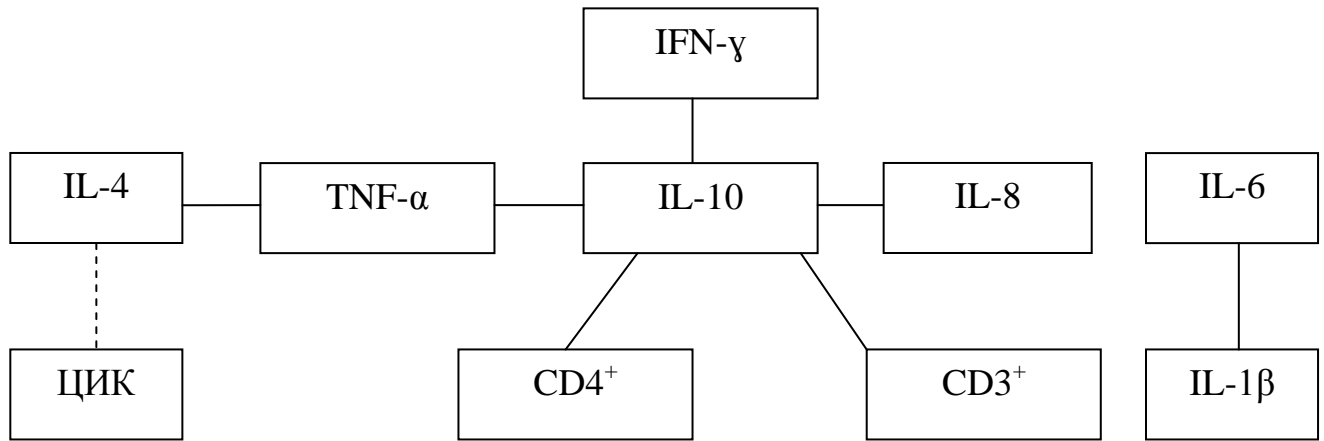


Рисунок 12 - Корреляционные взаимосвязи параметров иммунной системы (пуповинная кровь) у детей, родившихся от матерей с ГСД.

У детей от матерей с ФПН структура межсистемных взаимодействий отличалась наличием корреляций между относительным количеством НК-клеток с количеством ЦИК ($r_2=0,38$ при $p_2=0,004$). У новорожденных от матерей с ФПН существует система связи относительного содержания НК-клеток, а также уровня IgG и ЦИК с провоспалительным IL-6, рисунок 13. В свою очередь, взаимосвязи концентрации IL-6 с количеством IgG указывают на участие данного цитокина в пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов, и осуществление ими эффекторных функций по синтезу иммуноглобулинов.

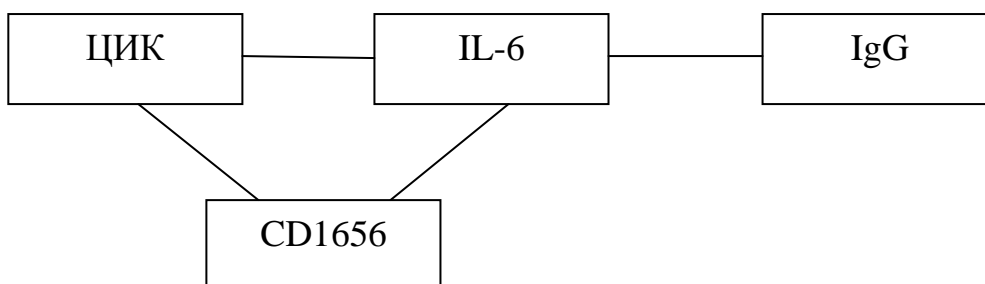


Рисунок 13 - Корреляционные взаимосвязи параметров иммунной системы (пуповинная кровь) у детей, родившихся от матерей с ФПН.

Также в группе детей от матерей с ФПН выявлены обратные достоверные корреляционные зависимости между показателями субпопуляции CD4⁺-лимфоцитов, соотношения CD4/CD8, уровня TNF- α с уровнем С-реактивного белка ($r_2=-0,43$ при $p_2=0,01$, $r_2=-0,34$ при $p_2=0,04$, $r_2=-0,39$ при $p_2=0,02$ соответственно), рисунок 14, что указывает на кооперативную взаимосвязь с нейроспецифическими белками.

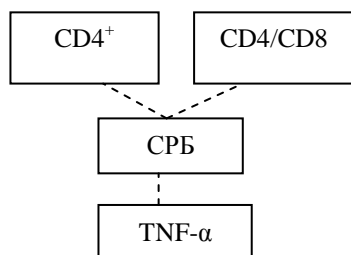


Рисунок 14 - Корреляционные взаимосвязи параметров иммунной системы (пуповинная кровь) у детей, родившихся от матерей с ФПН.

Наименьшее количество достоверных корреляционных зависимостей было выявлено в группе контроля, отмечена лишь интенсивная связь между IL-8 и IL-10 пуповинной крови, что свидетельствует о готовности взаимодействия клеточного и гуморального звена иммунитета.

Корреляционные зависимости показателей клеточного иммунитета, медиаторов межклеточного взаимодействия с показателями фракций билирубина на 1-2 и 3-5 сутки жизни в основных группах представлены в таблицах 45, 46. Согласно полученным данным, в 1-й группе детей от матерей с ГСД, уровень CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16/56, концентрация IL-10 коррелировали с уровнем общего и свободного билирубина, а в группе здоровых новорожденных уровни общего и свободного билирубина ассоциированы с содержанием в пуповинной крови IFN- γ , IL-8, IL-10. Необходимо отметить, что, в отличие от детей 1-й и контрольной групп, у новорожденных 2-й группы от матерей с ФПН отсутствовали корреляционные связи между субпопуляциями лимфоцитов, содержанием цитокинов и фракциями билирубина. Связи обратной направленности во 2-й группе появляются лишь на 3-5 сутки между уровнем IFN-

γ, IL-1β, IL-8 и уровнем свободного и общего билирубина (таблица 46). Достаточно сложно найти логическое объяснение данному факту, вероятно, это является признаком более позднего включения данных механизмов регуляции. Известно, что в результате гемолиза эритроцитов нарастает интоксикация макроорганизма, следствием чего является повышение экспрессии активационных молекул. Кооперативное взаимодействие в общем пуле лимфоцитов 1-2 сутки жизни свидетельствует о легком течении гипербилирубинемии, отсутствие же данных коопераций, возможно указывает на длительность процесса и переход его в патологический, требующий медикаментозной коррекции.

Таблица 45 - Корреляционные взаимосвязи между отдельными иммунологическими показателями пуповинной крови и уровнем фракций билирубина в 1-е сутки жизни

Иммунологические показатели	1 группа (новорожденные от женщин с ГСД, n=45)		2 группа (новорожденные от женщин с ФПН, n=52)		3 группа (новорожденные со статусом «здоров», n=38)	
	R	p	R	P	R	P
1	2	3	4	5	6	7
CD3 (10/л) * свободный билирубин (мкмоль/л)	0,53	0,0005	-	-	-	-
CD4 (10/л) * свободный билирубин (мкмоль/л)	0,49	0,001	-	-	-	-
CD8 (10/л) * свободный билирубин (мкмоль/л)	0,36	0,02	-	-	-	-
CD16/56 (10/л) * свободный билирубин (мкмоль/л)	0,35	0,03	-	-	-	-
IFN-γ (пг/мл)* свободный билирубин (мкмоль/л)	0,32	0,04	-	-	0,57	0,01
TNF-α (пг/мл)* свободный билирубин (мкмоль/л)	0,32	0,04	-	-	-	-
IL-8 (пг/мл)* свободный билирубин (мкмоль/л)	-	-	-	-	0,58	0,01
IL-10 (пг/мл)* свободный билирубин (мкмоль/л)	0,42	0,007	-	-	0,61	0,008
CD3 (10/л) * общий билирубин (мкмоль/л)	0,54	0,0004	-0,3	0,04	-	-
CD4 (10/л) * общий билирубин (мкмоль/л)	0,5	0,001	-	-	-	-
CD8 (10/л) * общий билирубин (мкмоль/л)	0,36	0,02	-	-	-	-
CD16/56 (10/л) * общий билирубин (мкмоль/л)	0,34	0,03	-	-	-	-
IL-8 (пг/мл)* общий билирубин (мкмоль/л)	-	-	-	-	0,56	0,01
IFN-γ (пг/мл)* общий билирубин (мкмоль/л)	-	-	-	-	0,57	0,01

Продолжение таблицы 45

1	2	3	4	5	6	7
IL-10 (пг/мл)* общий билирубин (мкмоль/л)	0,42	0,007	-	-	0,62	0,007
CD3 (10/л) * конъюгированный билирубин (мкмоль/л)	-	-	-	-	-0,73	0,02
CD19 (10/л) * конъюгированный билирубин (мкмоль/л)	-	-	-0,33	0,02	-	-
IL-1 β (10/л) * конъюгированный билирубин (мкмоль/л)	-0,32	0,03	-0,31	0,03	-	-
IFN- γ (пг/мл)* конъюгированный билирубин (мкмоль/л)	-	-	-	-	0,58	0,02

Примечание: р-уровень значимости, г-коэффициент корреляции Спирмена, расчет проводился по абсолютным значениям показателей

Таблица 46 - Корреляционные взаимосвязи между отдельными иммунологическими показателями пуповинной крови и биохимическими показателями на 3-5-е сутки жизни

Иммунологические показатели	1 группа (новорожденные от женщин с ГСД, n=45)		2 группа (новорожденные от женщин с ФПН, n=52)		3 группа (новорожденные со статусом «здоров», n=38)	
	R	p	R	P	R	P
1	2	3	4	5	6	7
IgM (г/л)* свободный билирубин (мкмоль/л)	0,44	0,03	-	-	-	-
IL-4 (пг/мл)* свободный билирубин (мкмоль/л)	0,44	0,03	-	-	-	-
TNF- α (пг/мл)* свободный билирубин (мкмоль/л)	0,49	0,01	-	-	-	-
IFN- γ (пг/мл)* свободный билирубин (мкмоль/л)	-	-	-0,55	0,003	-	-
IL-1 β (10/л) * свободный билирубин (мкмоль/л)	-	-	-0,44	0,02	-	-
IL-8 (пг/мл)* свободный билирубин (мкмоль/л)	-	-	-0,4	0,04	-	-
IgM (г/л)*общий билирубин (мкмоль/л)	0,52	0,01	-	-	-	-
IL-4 (пг/мл)* общий билирубин (мкмоль/л)	0,42	0,04	-	-	-	-
IL-1 β (10/л) * общий билирубин (мкмоль/л)	-	-	-0,4	0,03	-	-
IFN- γ (пг/мл)* общий билирубин (мкмоль/л)	-	-	-0,54	0,004	-	-
IL-8 (пг/мл)* общий билирубин (мкмоль/л)	-	-	-0,42	0,03	-	-
IgM (10/л) * конъюгированный билирубин (мкмоль/л)	0,44	0,03	-	-	-	-

Продолжение таблицы 46

1	2	3	4	5	6	7
CD19 (10/л) * конъюгированный билирубин (мкмоль/л)	-	-	-0,33	0,02	-0,66	0,04
CD4 (10/л) * конъюгированный билирубин (мкмоль/л)	-	-	-	-	0,75	0,01
IFN-γ (пг/мл)* конъюгированный билирубин (мкмоль/л)	-	-	-0,44	0,02	-	-

Примечание: р-уровень значимости, r-коэффициент корреляции Спирмена, расчет проводился по абсолютным значениям показателей

Таким образом, в 1-й группе детей, так называемый гемоконфликт, в виде гипербилирубинемии, проявился активным взаимодействием различных фракций билирубина с клетками иммунной системы и медиаторами межклеточного взаимодействия уже в 1-2 сутки после рождения, тогда как во 2-й группе активность взаимодействия выросла только к 3-5 суткам жизни, тем самым увеличивая продолжительность гемоконфликта.

Анализ корреляционных взаимосвязей показал существование факторов антенатального и раннего неонатального периода, влияющих на гематологические, биохимические и иммунологические показатели. В группе детей высокого перинатального риска (от матерей с ГСД, ФПН) значения имеют перенесенные во время настоящей беременности ОРВИ, угроза прерывания беременности, анемия, хронические пиелонефриты, циститы, гипоксия плода во время беременности и родов, СЗРП, в раннем неонатальном периоде имеют значение гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Выявленные взаимодействия указывают на многокомпонентное влияние на плод во время беременности, обусловленное состоянием матери.

Таким образом, значительная доля новорожденных из групп высокого риска, родители которых отказывались от прививок в роддоме по клиническим и лабораторным данным, не имели обоснованных противопоказаний к вакцинации ни против вирусного гепатита В, ни против туберкулеза. Они могли быть привиты в условиях перинатального центра, однако по причине тревоги родителей за

здоровье детей, в связи с особенностями течения данной беременности, они предпочли отказаться от вакцинации и против гепатита В и против туберкулеза.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА ПО ОКОНЧАНИИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

4.1 Клиническая характеристика у детей из групп перинатального риска в возрасте 1 месяца жизни

По окончании раннего восстановительного периода (1 месяц) была проведена комплексная оценка клинико-иммунологических параметров у 50 детей, в том числе у 16 детей в каждой из опытных групп и у 18 – из контрольной.

При имеющейся положительной динамике, в каждой из опытных групп имели место ряд отличительных особенностей. Так при анализе основных антропометрических показателей в опытных группах обращали на себя внимание различия в массе тела и её прибавке в течение первого месяца жизни (таблица 47)

Таблица 47 - Основные антропометрические показатели у детей в возрасте 1 месяца жизни

Показатели	1 группа (дети от матерей с ГСД, n=16)	2 группа (дети от матерей с ФПН, n=16)	3 группа (здоровые новорожденные, n=18)	Уровень значимости (p)
Масса (г)	4370,0±388,6	3730,0±636,8	3985,0±420,4	$P_{1-2}=0,01$ $P_{2-3}=0,03$ $P_{1-3}>0,05$
Прибавка массы (г)	600,0±40,8	630,0±53	610,0±68,5	$p_{1-3,2-3,1-2}>0,05$
Длина (см)	55,5±1,8	52,5±2,6	54,5±1,4	$P_{1-2}=0,01$ $P_{2-3}=0,04$ $P_{1-3}>0,05$
Окружность головой (см)	37,0±1,0	36,0±1,1	36,0±0,6	$p_{1-3,2-3,1-2}>0,05$
Окружность груди (см)	37,0±1,6	35,0±2,2	36,0±1,6	$P_{1-2}=0,004$ $P_{2-3}=0,02$ $P_{1-3}>0,05$

Примечание: p– уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Стьюдента).

У детей 1-й группы масса-ростовые показатели значительно превышали таковые во 2-й и контрольной группах ($p<0,05$), хотя прибавка массы в течение первого месяца жизни у них была несколько меньшей. Избыточная масса тела у детей от женщин с ГСД стала следствием обменных нарушений во время беременности.

Масса-ростовые показатели у детей от женщин с ФПН достоверно отличались от таковых у детей 1-й и контрольной групп, что могло быть следствием синдрома задержки внутриутробного развития плода, и более низкой массой тела при рождении. Относительно большая прибавка массы тела у детей этой группы в первый месяц жизни, очевидно была связана с характером их вскармливания, так как 25,0% детей из этой группы в первый месяц жизни находились на искусственном или смешанном вскармливании (таблица 48). Ранний перевод этих детей в палату интенсивной терапии и более позднее прикладывание к груди препятствовали становлению лактации у матери, что в последующем и определило у части детей отказ от грудного вскармливания.

Таблица 48 - Виды вскармливания у детей в возрасте 1 месяца жизни

Характер вскармливания	1 группа (дети от матерей с ГСД, n=16)		2 группа (дети от матерей с ФПН, n=16)		3 группа (здоровые новорожденные, n=18)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Естественное	15	93,7	12	75,0	15	83,3	$P_{1-3,2-3,1-2} > 0,05$
Искусственное	0	0	3	18,7	1	5,6	$P_{1-3,2-3,1-2} > 0,05$
Смешанное (грудное молоко+смесь)	1	6,3	1	6,3	2	11,1	$P_{1-3,2-3,1-2} > 0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий хи-квадрат)

При оценке соматического статуса и анамнеза жизни было установлено, что каждый четвертый ребенок из опытных групп имел проявления дисфункции кишечника в виде нарушения моторики и срыгиваний. Наибольшие нарушения в соматическом статусе отмечали у детей 2-й группы, которые не в полной мере адаптировались к новым условиям существования. О проблемах адаптации у детей 2-й группы свидетельствовало и то, что 4 ребенка из этой группы в течение первого месяца жизни перенесли острые инфекционные заболевания, а у 2-х – имели место проявления аллергического дерматита (таблица 49)

Таблица 49 - Состояние здоровья детей в возрасте 1 месяца жизни

Соматическая патология	1 группа (дети от матерей с ГСД, n=16)		2 группа (дети от матерей с ФПН, n=16)		3 группа (здоровые новорожденные, n=18)		Уровень значимости (p)
	Абс	%	абс	%	Абс	%	
Аллергический дерматит	0	0	2	12,5	0	0	$P_{1-3,2-3,1-2} > 0,05$
Дисфункции кишечника	4	25,0	4	25,0	2	11,1	$P_{1-3,2-3,1-2} > 0,05$
Патологии не выявлено	12	75,0	10	62,5	16	88,9	$P_{1-3,2-3,1-2} > 0,05$

Комплексное обследование предполагало и оценку неврологического статуса с учетом того, что у части детей обеих опытных групп, на фоне перенесенной во время беременности гипоксии и асфиксии в родах, в раннем неонатальном периоде имели место преходящие неврологические нарушения в виде избыточной реакции на осмотр, тремора конечностей, мышечной дистонии. У детей 2-й группы, наряду с указанными симптомами в раннем неонатальном периоде отмечали снижения двигательной активности и миотонический синдром. У нихкратно чаще, чем в 1-й группе имели место проявления вегето-висцеральной дисфункции.

В течение первого месяца жизни большинство детей из опытных групп компенсировали неврологические нарушения раннего неонатального периода, однако у двух третей детей 2-й группы сохранялись проявления минимальной мозговой дисфункции в виде нарушений центральной гемо- и ликвородинамики, при выраженном влиянии на кору подкорковых образований мозга. Вегето-висцеральные нарушения проявлялись избыточной моторикой кишечника и частыми срыгиваниями (таблица 50).

Таблица 50 - Неврологический статус детей в возрасте 1 месяца жизни

Клинические симптомы	1 группа (дети от матерей с ГСД, n=16)		2 группа (дети от матерей с ФПН, n=16)		3 группа (здоровые новорожденные, n=18)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	1	6,3	7	43,7	0	0	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}=0,003$ $p_{1-2}=0,02$
Основные неврологические синдромы раннего восстановительного периода поражения ЦНС							
Синдром двигательных нарушений	0	0	2	12,5	0	0	$p_{1-3,2-3,1-2}>0,05$
Синдром внутричерепной гипертензии	0	0	3	18,7	0	0	$p_{1-3,2-3,1-2}>0,05$
Синдром вегетативных дисфункций	5	31,3	5	31,3	0	0	$p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,01$ $p_{1-2}>0,05$
Нейрогенная кривошея	2	12,5	3	18,7	0	0	$p_{1-3,2-3,1-2}>0,05$
Отсутствие симптомов на момент осмотра	10	62,5	6	37,5	18	100	$p_{1-3}=0,006$ $p_{2-3}=0,0003$ $p_{1-2}>0,05$

Примечание: p– уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий хи-квадрат).
Общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка.

Из числа обследованных детей, первую прививку против гепатита В в роддоме получили более половины новорожденных. Вторую прививку вакцинального комплекса против гепатита В получили 8 детей 1-й группы, 4 ребенка 2-й группы, и 10 детей контрольной группы, что составило соответственно 61,5%, 40,0% и 76,9% от числа подлежащих этой прививке детей. На участке первую прививку против гепатита В из непривитых в роддоме получили 6 детей из 2-й группы (от матерей с ФПН), что составило 100,0% от числа непривитых в роддоме (таблица 51).

Таблица 51 - Результаты вакцинации детей основных групп через 1 месяц

Группа новорожденных	Всего обследованных	из них привиты:													
		против вирусного гепатита В								против туберкулеза					
		Всего		в том числе						Всего		в том числе			
				V ₁ в роддоме		V ₁ на участке		V ₂ на участке				в роддоме		на участке	
Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
1 группа (новорожденные от матери с ГСД)	16	13	81,2	13	81,2	-	-	8	61,5	11	68,7	11	68,7	-	-
2 группа (новорожденные от матери с ФПН)	16	10	62,5	10	62,5	6	37,5	4	40,0	7	43,7	7	43,7	-	-
3 группа (здоровые новорожденные)	18	13	72,2	13	72,2	-	-	10	76,9	13	72,2	13	72,2	-	-

То, что касалось прививок против туберкулеза, то по истечении первого месяца жизни никто из детей, выписанных из роддома без БЦЖ, не был вакцинирован по месту жительства.

4.2 Характеристика гематологических и иммунологических показателей детей из групп перинатального риска в возрасте 1 месяца жизни

В процессе исследования был проведен сравнительный анализ показателей гемо- и иммунограммы у 50 детей в возрасте 1 месяца в 2-х опытных и контрольной группах, а также исследована динамика становления основных показателей иммунного гомеостаза в течение неонатального периода относительно первичного скрининга, проведенного непосредственно после рождения.

Установлено, что к окончанию неонатального периода произошли существенные изменения в периферической крови. Из общего для всех групп следует отметить снижение в микролитре крови количества эритроцитов и гемоглобина, при имеющих место качественных изменениях эритроцитов в части

их объёма, а также содержания и концентрации гемоглобина. В отличие от раннего неонатального периода, к его окончанию различий между анализируемыми группами не было и параметры красной крови в опытных группах соответствовали таковым в контрольной, кроме среднего содержания гемоглобина в эритроците у детей из 1-й группы относительно двух других (таблица 52)

Наиболее существенные изменения имели место в количестве лейкоцитов в объёме крови и лейкоцитарной формуле. Лейкоцитоз и достоверно более высокие показатели относительного и абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови имели место у детей 2-й группы, тогда как количество гранулоцитов между группами было вполне сопоставимым без достоверных различий. Помимо этого у детей 2-й группы в периферической крови отмечено значительное увеличение количества моноцитов, что может быть показателем высокой активности системы врожденного иммунитета, в которой ключевая роль принадлежит именно моноцитам – макрофагам. Будучи так называемыми «клетками-диспетчерами», они принимают участие в разнообразных формах иммунного ответа, обеспечивая кооперативное взаимодействие иммунокомпетентных клеток.

При сравнительном анализе основных популяций и субпопуляций лимфоцитов, во всех группах следовало отметить, что к моменту окончания неонатального периода произошел сдвиг лейкоцитарной формулы вправо, при этом абсолютное и относительное количество основных популяций и субпопуляций лимфоцитов не имело достоверных различий, хотя у детей 2-й группы абсолютное число $CD3^+$ и $CD19^+$ - лимфоцитов было несколько выше, чем в 2-х других группах (таблица 53). Достоверные различия имели место в абсолютном количестве $CD16/56$ – лимфоцитов (NK^+), и некотором увеличении субпопуляций лимфоцитов с экспрессией маркеров активации ($CD23^+$), что могло быть показателем активного взаимодействия иммунокомпетентных клеток и высокой напряженности иммунных процессов у детей 2-й группы, по сравнению с 1-й и контрольной.

То, что касается продукции интерлейкинов, можно отметить, что к окончанию неонатального периода их баланс в опытных группах соответствовал таковому у здоровых детей. Несмотря на то, что в динамике произошло снижение количества IL-8 к 1-месячному возрасту, его концентрация в крови в обеих опытных группах была несколько выше, чем в контрольной, что предполагало активизацию клеточного иммунитета, продукцию антител и активную дифференцировку иммунокомпетентных клеток (таблица 54).

Изменения в гуморальном звене иммунитета у детей обеих опытных групп в первые сутки жизни в виде снижения уровней IgG, сопряженного со снижением количества В-лимфоцитов (CD19), лимфоцитов с экспрессией маркеров ранней активации (CD23) и ЦИК при рождении, были интерпретированы как недостаточность адаптивного гуморального иммунитета и снижения ресурсов защиты от чужеродных антигенов. Однако в возрасте 1 месяца можно было констатировать высокую активность гуморального звена иммунитета, при нивелировании различий между концентрацией отдельных классов иммуноглобулинов у детей опытных групп по сравнению с контрольной. Более высокие уровни IgE у детей опытных групп, могли быть следствием нарушения кооперативного взаимодействия между клеточным и гуморальным звеном иммунитета и переключением В-лимфоцитов на более активный синтез IgE, вместо IgG (таблица 55).

Таблица 52 - Показатели гемограммы наблюдаемых детей в динамике (1-е сутки жизни, венозная кровь через месяц)

Показатели	1-е сутки жизни				1 месяц жизни			
	1 группа, дети от матерей с ГСД, n=45	2 группа, дети от матерей с ФПН, n=52	3 группа, здоровые новорожденные, n=38	Уровень значимости (p)	1 группа, дети от матерей с ГСД, n=16	2 группа, дети от матерей с ФПН, n=16	3 группа, здоровые новорожденные, n=18	Уровень значимости (p)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Гемоглобин, г/л	17,8(16,2-19,0)	18,2(16,1-19,4)	18,7(16,8-20,5)	$P_{1-3} = 0,03$ $P_{1-2,2-3} > 0,05$	11,3(10,2-12,7) ↓↓	12,8(11,1-13,3) ↓↓	11,9 (10,6-18,4) ↓↓	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,1(4,8-5,5)	4,9(4,7-5,5)	5,4(4,9-5,7)	$P_{1-3} = 0,04$ $P_{2-3} = 0,03$ $P_{1-2} > 0,05$	3,7(3,3-3,9) ↓↓	3,9(3,7-4,1) ↓↓	3,5 (3,4-3,9) ↓↓	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Тромбоциты, $10^9/л$	246,0 (205,0-288,0)	256,0(218,5-296,0)	276,0 (219,0-316,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$	353,0 (325,5-395,0) ↑↑	425,0(394,0-513,0) ↑↑	330,0 (319,0-423,0) ↑↑	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Гематокрит, %	50,1(46,7-57,0)	52,5(46,9-56,7)	53,5(50,0-59,6)	$P_{1-3} = 0,03$ $P_{1-2,2-3} > 0,05$	31,7(27,4-35,4) ↓↓	32,5(31,1-38,7) ↓↓	33,4 (28,6-36,0) ↓↓	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
MCV, $мкм^3$ Средний объем эритроцита	101,0(98,0-104,8)	102,5(99,0-106,0)	101,0 (98,0-105,6)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$	88,05(86,5-91,5) ↓↓	91,8(84,0-100,0) ↓	93,0 (85,0-94,0) ↓↓	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
MCH, pg Среднее содержание гемоглобина в эритроците	34,7(33,3-36,8)	35,3(33,8-36,7)	35,2 (33,4-36,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$	31,0(30,4-32,4) ↓↓	32,8(31,9-34,4) ↓	32,5 (31,3-34,3) ↓↓	$P_{1-2} = 0,03$ $P_{1-3} = 0,01$ $P_{2-3} > 0,05$
MCHC, g/dl Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	34,7(33,8-35,5)	34,6(33,6-35,4)	34,4 (33,3-35,2)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$	35,5(34,7-36,2) ↑	35,4(34,5-39,4) ↑	36,3 (34,7-37,0) ↑	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
RDW, % Показатель гетерогенности эритроцитов по объему	15,4(14,3-16,7)	15,7(15,1-16,8)	15,1 (14,4-16,3)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$	12,4(11,6-14,2)	13,9(12,0-14,9) ↓	13,5 (12,1-14,4)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Лейкоциты, $10^9/л$	17,4(13,9-21,0)	17,8(13,8-21,6)	20,4(16,5-23,4)	$P_{1-3} = 0,01$ $P_{2-3} = 0,03$ $P_{1-2} > 0,05$	8,3(6,7-9,3) ↓↓	10,3(8,8-11,7) ↓	7,9 (7,0-8,7) ↓↓	$P_{1-2} = 0,02$ $P_{2-3} = 0,003$ $P_{1-3} > 0,05$
Эозинофилы, %	3,0(1,0-5,0)	2,0(1,0-4,0)	2,0(1,0-4,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$	4,0 (2,0-8,0)	4,0(3,0-6,0)	4,0 (3,0-8,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Палочкоядерные, %	7,0(6,0-10,0)	7,0(5,0-10,0)	7,0(6,0-8,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$	1,0 (1,0-3,0) ↓↓	1,0(1,0-2,0) ↓↓	1,0 (1,0-4,0) ↓↓	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Сегментоядерные, %	51,5(44,5-58,5)	47,5(43,0-54,0)	51,5(47,0-60,0)	$P_{2-3} = 0,02$ $P_{1-3,1-2} > 0,05$	22,0 (16,0-25,0) ↓↓	18,0(13,0-23,0) ↓↓	16,0 (15,0-24,0) ↓↓	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Лимфоциты, %	27(23,0-32,0)	33,0(26,0-40,0)	28,5(22,0-34,0)	$P_{1-2} = 0,02$ $P_{2-3} = 0,04$ $P_{1-3} > 0,05$	67,0 (60,0-70,0) ↑↑	64,0 (58,0-72,0) ↑↑	66,0 (54,0-74,0) ↑↑	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
Моноциты, %	8,0(6,0-10,0)	8,0(7,0-10,0)	9,5(7,0-11,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$	7,0 (4,0-8,0) ↓	10,0(5,0-12,0)	6,0 (4,0-12,0) ↓↓	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$

Продолжение таблицы 52

1	2	3	4	5	6	7	8	9
СОЭ, мм/час	1,0(1,0-1,0)	1,0(1,0-1,0)	1,0(1,0-1,0)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	4,0 (3,0-9,0) ↑	4,0(2,0-5,0)	3,0 (2,0-5,0) ↑	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$

Примечание.р – уровень значимости различий между группами детей, ↑, ↓, ↓↓- статистически значимые изменения относительно параметров в 1-е сутки жизни; ↑, ↓- тенденции изменений относительно параметров в 1-е сутки жизни.

Таблица 53 - Значения иммунологических показателей основных субпопуляций лимфоцитов крови детей (в пуповинной крови и через 1 месяц)

Показатели	Пуповинная кровь				1 месяц жизни			
	1 группа, дети от матерей с ГСД, n=45	2 группа, дети от матерей с ФПН, n=52	3 группа, здоровые новор-ые, n=38	Уровень значимости (p)	1 группа, дети от матерей с ГСД, n=16	2 группа, дети от матерей с ФПН, n=16	3 группа, здоровые новорожд-ые, n=18	Уровень значимости (p)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Лейкоциты, $10^9/л$	10,7 (8,5-12,6)	10,8 (7,8-14,8)	11,8 (9,8-15,0)	$P_{1-3}=0,04$ $P_{1-2,2-3}>0,05$	6,7(5,7-7,9) ↓↓	8,6(7,1-10,5)	7,2 (5,5-7,9) ↓↓	$P_{1-2}= 0,009$ $P_{2-3}=0,017$ $P_{1-3}>0,05$
Лимфоциты, %	35,0 (28,0-40,0)	36,5 (27,5-47,0)	33,0 (28,0-39,0)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	72,0(62,5-75,5) ↑↑	74,0(62,0-77,0) ↑↑	70,0 (65,0-72,0) ↑↑	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
Лимфоциты, $10^9/л$	3,6 (2,7-4,6)	3,8 (2,9-5,2)	4,3 (3,2-5,1)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	4,8(4,1-5,3)↑↑	6,3(5,2-8,5)↑	4,6 (3,8-5,6)	$P_{1-2}= 0,02$ $P_{2-3}=0,025$ $P_{1-3}>0,05$
CD3,%	55,0 (46,0-60,0)	51,5 (41,5-61,0)	58,5 (51,0-66,0)	$P_{2-3}=0,013$ $P_{1-2, 1-3}>0,05$	68,0(59,0-72,5)↑↑	62,0(53,0-76,0) ↑↑	62,0 (62,0-68,0) ↑	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
CD3, $10^9/л$	1,7 (1,7-2,5)	1,93 (1,6-2,7)	2,2 (1,8-2,9)	$P_{1-3}=0,003$ $P_{1-2,2-3}>0,05$	3,2(2,4-3,8)↑↑	3,6(2,7-5,2)↑↑	2,9 (2,5-3,6) ↑	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
CD19, %	13,0 (10,0-18,0)	14,0 (9,0-17,0)	13,5 (11,0-18,0)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	20,0(15,5-24,5)↑↑	23,0(11,0-35,0)↑	24,0 (20,0-27,0) ↑↑	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
CD19, $10^9/л$	0,5 (0,3-0,6)	0,51 (0,32-0,78)	0,53 (0,39-0,77)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	1,0(0,7-1,3)↑↑	1,7(0,8-2,1)↑	1,02 (0,86-1,18) ↑↑	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
CD4, %	39,0 (29,0-44,0)	37,0 (28,0-44,0)	41,5 (38,0-48,0)	$P_{1-3}=0,04$ $P_{2-3}=0,009$ $P_{1-2}>0,05$	47,5(41,5-51,5)↑↑	48,0(35,0-54,0)	47,0 (44,0-51,0) ↑	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
CD4, $10^9/л$	1,3 (0,9-1,6)	1,5 (1,1-1,9)	1,7 (1,3-2,06)	$P_{1-3}=0,002$ $P_{2-3}=0,03$ $P_{1-2}>0,05$	2,3(1,7-2,7)↑↑	2,3(2,1-3,9)↑	2,1 (1,7-2,7) ↑↑	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$

Продолжение таблицы 53

1	2	3	4	5	6	7	8	9
CD8, %	15,0 (12,0-19,0)	17,0 (11,0-19,5)	16,0 (13,0-19,0)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	20,5(16,5-23,5)	16,0(14,0-19,0)	15,0 (14,0-21,0)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
CD8, $10^9/л$	0,48 (0,35-0,74)	0,6 (0,4-0,8)	0,6 (0,46-0,77)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	0,9(0,7-1,17)↑↑	1,1(0,7-1,3) ↑	0,8 (0,68-0,91)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
CD23, %	4,0 (2,0-6,0)	4,0 (2,0-6,0)	4,0 (2,0-6,0)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	7,0(5,5-9,5) ↑↑	7,0(4,0-9,0)	7,0 (4,0-8,0) ↑	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
CD23, $10^9/л$	0,12 (0,06-0,2)	0,15 (0,07-0,3)	0,15 (0,09-0,23)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	0,3(0,24-0,48)↑↑	0,38(0,27-0,8)	0,3 (0,18-0,34)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
CD16,56, %	9,0 (6,0-13,0)	8,0 (4,0-14,0)	9,0 (6,0-14,0)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	7,0(5,0-12,5)	8,0(5,0-12,0)	6,0 (5,0-7,0)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
CD16,56, $10^9/л$	0,28 (0,19-0,48)	0,28 (0,16-0,65)	0,39 (0,21-0,57)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	0,3(0,2-0,6)	0,4(0,3-0,9)	0,23 (0,2-0,4)	$P_{1-2,1-3}>0,05$ $P_{2-3}=0,02$
CD4/CD8	2,5 (2,0-3,1)	2,2 (1,7-2,7)	2,8 (2,2-3,4)	$P_{2-3}=0,004$ $P_{1-2,1-3}>0,05$	2,4(1,7-3,1)	3,0(2,1-4,1)	2,5 (2,3-3,5)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$

Примечание. P- уровень значимости различий между группами детей

↑, ↓↓- статистически значимые изменения относительно параметров пуповинной крови; ↑, ↓- тенденции изменений относительно параметров пуповинной крови.

Таблица 54 - Содержание про- и противовоспалительных цитокинов крови детей (в пуповинной крови и через 1 месяц)

Показатели	Пуповинная кровь				1 месяц жизни			
	1 группа, дети от матерей с ГСД, n=45	2 группа, дети от матерей с ФПН, n=52	3 группа, здоровые новор-ые, n=38	Уровень значимости (p)	1 группа, дети от матерей с ГСД, n=16	2 группа, дети от матерей с ФПН, n=16	3 группа, здоровые новор-ые, n=18	Уровень значимости (p)
IL-1β, пг/мл	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,27)	0,0 (0,0-0,25)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,7)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
IL-6, пг/мл	2,8 (0,7-4,7)	2,8 (0,06-8,6)	2,4 (0,2-3,9)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	1,0(0,3-2,1)↓	0,5(0,2-1,7)	1,12 (0,62-4,4)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
IL-8, пг/мл	39,8 (16,5-69,6)	19,4 (13,9-78,3)	10,9 (7,8-13,9)	$P_{2-3}=0,0002$ $P_{1-3}=0,0001$ $P_{1-2}>0,05$	12,4(8,2-23,9)	12,8(7,7-24,7)↑↑	11,7 (5,5-16,5)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
TNF-α, пг/мл	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,68)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
IFN-γ, пг/мл	0,0 (0,0-1,4)	0,0 (0,0-3,1)	0,0 (0,0-3,2)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	0,0(0,0-0,0)↓	0,0(0,0-0,04)	0,0 (0,0-0,0)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
IL-4, пг/мл	0,5 (0,0-1,5)	0,4 (0,0-1,6)	0,34 (0,0-1,6)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$	0,0(0,0-0,1)↓	0,0(0,0-1,3)	0,002 (0,0-0,18)	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$
IL-10, пг/мл	0,15 (0,0-3,2)	0,0 (0,0-0,43)	0,28 (0,0-4,0)	$P_{2-3}=0,02$ $P_{1-2,1-3}>0,05$	0,0(0,0-0,006)↓	0,0(0,0-2,6)↑↑	0,0 (0,0-0,17)↓	$P_{1-2,1-3,2-3}>0,05$

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей, ↑↑, ↓↓- статистически значимые изменения относительно параметров пуповинной крови; ↑, ↓- тенденции изменений относительно параметров пуповинной крови.

Таблица 55 - Параметры гуморального иммунитета крови детей (в пуповинной крови и через 1 месяц)

Показатели	Пуповинная кровь				1 месяц жизни			
	1 группа, дети от матерей с ГСД, n=45	2 группа, дети от матерей с ФПН, n=52	3 группа, здоровые новоро-ые, n=38	Уровень значимости (p)	1 группа, дети от матерей с ГСД, n=16	2 группа, дети от матерей с ФПН, n=11	3 группа, здоровые новоро-ые, n=13	Уровень значимости (p)
ЦИК общие., усл. ед.	5,0 (1,0-10,0)	4,0 (0,0-14,5)	7,0 (4,0-11,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$	1,0(0,0-12,0)	4,0(0,0-15,0)	0,0 (0,0-10,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
IgA г/л	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$	0,0(0,0-0,2) ↑	0,0(0,0-0,0)	0,15 (0,0-0,17) ↑	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
IgM г/л	0,0 (0,0-0,25)	0,0 (0,0-0,17)	0,0 (0,0-0,3)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$	0,5(0,4-0,7) ↑↑	0,5(0,35-0,5) ↑↑	0,6 (0,5-0,67) ↑↑	$P_{1-2,1-3} > 0,05$ $P_{2-3} = 0,02$
IgG г/л	10,7 (9,5-12,5)	11,4 (10,0-14,5)	12,5 (11,2-15,5)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$	6,1(4,9-8,2)↓↓	7,5(6,0-13,0)↓	7,5 (6,2-9,5)↓↓	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
IgE г/л	2,8 (1,6-3,5)	2,3 (0,61-3,6)	2,7 (1,29-3,65)	$P_{1-3} = 0,002$ $P_{1-2,2-3} > 0,05$	3,6(2,5-5,3) ↑↑	4,0(1,9-6,1) ↑	3,05 (1,97-4,0)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$

Примечание. p – уровень значимости различий между группами детей, ↑↑, ↓↓- статистически значимые изменения относительно параметров пуповинной крови; ↑, ↓- тенденции изменений.

Нарушения взаимоотношений между отдельными популяциями и субпопуляциями лимфоцитов и системой клеточного и гуморального звена иммунитета подтверждают данные корреляционного анализа.

При изучении кооперативного взаимодействия между отдельными иммунокомпетентными клетками было отмечено, что через 1 месяц количество корреляционных связей существенно не изменилось, однако произошло увеличение их силы. Коэффициенты корреляции между иммунокомпетентными клетками пуповинной крови были существенно ниже, чем в возрасте 1 месяца жизни. Возрастающая антигенная нагрузка определила иную структуру и силу межсистемных взаимодействий. Структура корреляционных взаимосвязей между отдельными звеньями иммунитета у детей через месяц от рождения представлена в таблице 56. В группе детей от матерей с ГСД установлена сильная обратная связь между CD8-лимфоцитами и TNF- α , прямая связь между IgG и ЦИК. У детей от матерей с ФПН выявлена прямая корреляционная связь между IgG и IL-6 и обратная связь между IgA и IL-8 (таблица 56).

Таблица 56 - Корреляционные связи показателей иммунной системы к возрасту 1 месяца жизни

Иммунологические показатели	1 группа (новорожденные от матерей с ГСД, n=16)		2 группа (новорожденные от матерей с ФПН, n=16)		3 группа (здоровые новорожденные, n=18)	
	R	P	R	P	R	P
CD4 (10/л) * IL-4 (пг/мл)	-	-	-	-	-0,76	0,006
CD8(10/л) * TNF- α (пг/мл)	-0,91	0,003	-	-	-	-
CD23 (10/л)* IL-10(пг/мл)	-	-	-	-	-0,76	0,03
CD23 (10/л)* IgE(мЕ/мл)	-	-	-	-	0,77	0,005
CD16/56(%)* IL8 (пг/мл)	-	-	0,9	0,03	-	-
CD 16/56 (10/л)* IL10 (пг/мл)	-	-	-	-	0,76	0,03
IgG (г/л)*IL6 (пг/мл)	-	-	0,66	0,03	-	-
IgA (г/л)*IL8(пг/мл)	-	-	-0,89	0,04	-	-
IgG (г/л)*ЦИК	0,58	0,02	-	-	-	-
IgE (мЕ/мл)*IL8(пг/мл)	-	-	-	-	-0,77	0,02
IgE (мЕ/мл) * TNF- α (пг/мл)	-	-	-	-	0,86	0,01

В группе здоровых детей корреляционные взаимодействия характеризовались следующими прямыми связями между IgE и TNF- α и обратными связями между CD4⁺ и IL-4, CD23⁺ и IL10, IgE и IL8.

В результате взаимодействия Т- и В-лимфоцитов имела место продукция антител различных изотипов, в том числе IgE, т.е. формировались В-клетки памяти, направленные против антигенов.

Таким образом, в возрасте 1 месяца жизни качественно изменились взаимосвязи как между отдельными иммунокомпетентными клетками, так и между отдельными звеньями иммунитета в сторону высокой и средней степени интенсивности, что свидетельствовало о высокой функциональной активности иммунной системы. Очевидно, активность процессов адаптации новорожденного и снижение их выраженности в неонатальном периоде определяется стресс-лимитирующим потенциалом иммунной системы, основная задача которой сохранение гомеостаза.

По параметрам гемо- и иммунограммы у детей из групп высокого перинатального риска в течение 1-го месяца жизни можно проследить активное включение иммунной системы в процессе их адаптации к новым условиям существования. Транзиторные изменения зафиксированные у новорожденных 2-й группы, в раннем неонатальном периоде и обусловленные особенностями внутриутробного развития, к месячному возрасту нивелировались. Все изменения параметров, характеризующих состояние иммунной системы детей, соответствовали возрастной норме и не препятствовали проведению вакцинации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

4.3 Анализ причин отказов родителей от прививок и их приверженность вакцинопрофилактике

Одним из факторов снижения охвата вакцинацией новорожденных, а следовательно, и эффективности вакцинопрофилактики, является устойчивая тенденция к увеличению числа отказов со стороны родителей от проведения профилактических прививок новорожденным в роддоме. Это происходит под влиянием многих факторов: негативные в отношении прививок выступления в медийных источниках, недостаточное внимание медицинских работников к

формированию приверженности к вакцинации родителей и населения, опасения за состояние здоровья детей, качество применяемых вакцин и др.

В результате нашего исследования было установлено, что наряду с медицинскими противопоказаниями значительная доля новорожденных не была вакцинирована в роддоме по причине отказа родителей от прививки. Значительная частота отказов от прививок потребовала изучения мотивов такого решения. Для более глубокой проработки данного вопроса был проведен опрос женщин методом анкетирования. Опрос родителей проводился трижды.

- первичный опрос – перед выпиской из роддома, с целью выяснения отношения к вакцинации вообще и установление причин отказа от её проведения у ребенка в родильном доме;

- повторный, через 1 месяц, для уточнения особенностей течения поствакцинального периода после выписки из роддома у привитых и оценки охвата прививками в течение 1-го месяца жизни у непривитых в роддоме, на этом этапе опрошены родители, которые посетили детскую клинику с целью клинико-иммунологического обследования детей по окончании неонатального периода (1 месяца);

- через 1 год опрошены по телефону те же родители, с целью оценки полноты охвата прививками на участке на первом году жизни и сроках их проведения.

Все анкеты для реализованных этапов анкетирования были разработаны автором лично и одобрены этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (приложение А, Б, В)

На первом этапе, были опрошены 162 родильницы, в том числе 135 (83,3%) из опытных и контрольной группы и 27 (16,7%) – из интактной группы. Анкета содержала 8 вопросов и позволяла оценить отношение респондентов к вакцинации, источники информации о прививках и степень доверия этим источникам, а также мнение об эффективности и безопасности прививок, причины отказа от вакцинации, если таковые имели место.

Большинство новорожденных (86,4%), матери которых участвовали в опросе, были вакцинированы в роддоме и только 22 ребенка (13,6%) выписаны без прививок (таблица 57).

Таблица 57 - Данные о вакцинации новорожденных в роддоме (первичный опрос)

Всего опрошены методом анкетирования	Из них вакцинировано новорожденных против:							
	Вирусного гепатита В и туберкулеза		Вирусного гепатита В		Туберкулеза		без прививок	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
162	64	39,5	61	37,6	15	9,3	22	13,6

Важной составляющей исследуемого контингента является образовательный уровень респондентов, который не только определяет профессиональную принадлежность, но и обуславливает общую санитарно-гигиеническую грамотность контингента и их отношение к здоровью ребенка. По уровню образования 52,9% женщин имели высшее образование и 47,1% - среднее специальное. У половины респондентов (51,2%) это был не первый ребенок, следовательно, у них уже были опыт и знания о прививках. Вместе с тем по результатам первичного опроса полностью или частично отказались от прививок 55 родильниц, в том числе 30 или 18,5% – оформили отказ от прививки против вирусного гепатита В, 17 или 10,5% - от прививки против туберкулеза и 8 или 4,9% - от обеих прививок. Стоит отметить, что чаще отказывались от прививок респонденты со средним специальным образованием (73,8%), респонденты с высшим образованием были более привержены к вакцинации.

Большинство из опрошенных (91,9%) подтвердили, что информацию о прививках они получали в основном от медицинских сотрудников. Дополнительными источниками были родственники и знакомые (20,4%), а также средства массовой информации и интернет (16,7% и 22,2% соответственно).

Не смотря на то, что большинство родителей в качестве основных источников информации о прививках называли медицинских работников, значительная их доля (23,7%) или каждый четвертый, затруднялись при ответе на

вопросы анкеты об эффективности прививок при конкретных инфекционных заболеваниях, либо были уверены в их неэффективности. Таким образом, можно предположить, что медицинские работники не всегда владеют достаточным объёмом знаний по вопросам вакцинопрофилактики, либо не умеют донести эту информацию до родителей.

Из числа женщин отказавшихся от прививок в роддоме, большинство (78,2%) обосновали свой отказ желанием вакцинировать ребенка в более поздние после выписки из роддома сроки, по причине боязни побочных реакций на вакцинацию у новорожденного имеющего проблемы со здоровьем. Родителей категорически настроенных против вакцинации вообще и конкретно своего ребенка в частности, практически не было, так как большинство из опрошенных (76,5%) всё-таки положительно отзывались о прививках, считая их эффективной мерой профилактики.

На втором этапе, параллельно с обследованием и осмотром ребенка, проводили опрос родителей (n=50) по вопросам «наверстывающей» вакцинации против гепатита В и туберкулеза в неонатальном периоде в условиях амбулаторно-поликлинического отделения по месту жительства. Содержание анкеты представлено в приложении Б, а информация о результатах опроса родителей - в таблице 43.

По данным прививочного анамнеза было установлено, что первую прививку против гепатита В на участке получили 6 детей из 2-й группы (от матерей с ФПН), что составило 100,0% от числа непривитых в роддоме. Вторую прививку вакцинального комплекса против гепатита В в этой группе получил только 1 ребенок.

В группе детей от матерей с ГСД, из 3-х подлежащих прививке против гепатита В, вакцинированных не было, а из ранее привитых в роддоме вторую прививку против гепатита В получили только 2 ребенка (15,4%) (таблица 58).

Таблица 58 - Результаты вакцинации детей основных групп в течение 1-го месяца жизни

Группа новорожденных	Всего обследованных	из них привиты:											
		против вирусного гепатита В						против туберкулеза					
		Всего		в том числе				Всего		в том числе			
		Абс.	%	в роддоме		на участке		Абс.	%	в роддоме		на участке	
				Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 группа (новорожденные от матери с ГСД)	16	13	81,2	13	81,2	-	-	11	68,7	11	68,7	-	-
2 группа (новорожденные от матери с ФПН)	16	10	62,5	10	62,5	6	37,5	7	43,7	7	43,7	-	-
3 группа (здоровые новорожденные)	18	13	72,2	13	72,2	-	-	13	72,2	13	72,2	-	-

Из числа детей выписанных из роддома без БЦЖ, в течение первого месяца жизни против туберкулеза не было вакцинированных. По результатам анкетирования установлено, что причиной этого было желание родителей привить ребенка в более старшем возрасте, в связи с боязнью поствакцинальных реакций и осложнений, хотя у детей, привитых против гепатита В и туберкулеза в роддоме таковых зарегистрировано не было.

На третьем этапе были опрошены 99 женщин из 162, участвовавших в 1-м этапе опроса в родильном доме. Анкета для завершающего этапа содержала вопросы, ответы на которые позволяли определить сроки вакцинации против туберкулеза на первом году жизни, перенесенные инфекционные и соматические заболевания, характер питания и аллергоанамнез (Приложение В).

По результатам опроса были определены две группы респондентов. Первую из них составляли 45 (45,5%) родителей, дети которых не были привиты в

роддоме и вторую - 54 (54,5%) родителя детей, привитых против туберкулеза в роддоме.

Из числа вакцинированных против туберкулеза у большинства (92,6%) сформировался вакцинальный рубец, размер которого соответствовал 3-5 мм. Такая частота формирования вакцинального рубца соответствовала среднестатистическим данным, т.к. при правильной технике прививки БЦЖ-вакцинальный рубчик формируется у 90-95% привитых.

В группе, выписавшихся из роддома без прививки БЦЖ (45 респондентов), основными причинами непривитости были: медотвод у 25 (62,5%) и отказ от прививки у 15 (37,5%). По данным опроса на первом году жизни значительная доля детей этой группы (88,9%) была вакцинирована БЦЖ на участке, 3 ребенка (6,7%) не были привиты по медицинским противопоказаниям, и только 2 (4,4%) - по причине отказа от прививки (таблица 59).

Таблица 59 - Сроки вакцинации против туберкулеза по месту жительства

Всего респондентов	Из них вакцинированы против туберкулеза на первом году жизни		В возрасте:									
			до 2 мес.		3 мес.		4 мес.		10 мес.		11-12 мес.	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
45	40	88,9	26	65,0	6	15,0	5	12,5	1	2,5	2	5,0

Из числа вакцинированных на участке две трети детей были привиты до 2-х месячного возраста вакциной БЦЖ-М, остальные – в течение 1-го года жизни. Вакцинальный рубчик в этой группе сформировался у 87,5% детей, у 3-х детей (7,5%) вакцинальный процесс не был завершён из-за поздно проведенной прививки (10, 11, 12 мес.) – таблица 59.

Против других инфекций, профилактические прививки против которых проводятся в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок РФ, 76,8 % детей по данным опроса вакцинировались на участке, однако в связи с поздним началом прививок по причине медицинских отводов 19,2% или каждый пятый – имели нарушения их графика.

Обращало на себя внимание то, что значительная доля детей 82,8% на первом году жизни перенесли различные инфекционные заболевания, наибольшую долю из которых составляли: ОРВИ – 96,3%, ОКИ - 10,9%. Острые инфекции также создавали проблемы в части своевременности проведения прививок и приводили к нарушению регламентированного их графика.

Помимо острых инфекций у каждого четвертого ребенка родители отмечали нарушения со стороны органов пищеварения (частые срыгивания, нарушения стула) и эпизоды аллергических реакции на пищевые продукты или лекарственные препараты.

В результате проведенного социологического исследования было установлено, что большинство родителей (76,5%), особенно с высшим образованием, положительно настроены в отношении вакцинопрофилактики и информацию о прививках предпочитают получать от медицинских работников. Наряду с этим до 40% респондентов ориентированы на сведения о прививках из интернета и СМИ, что вызывает беспокойство в связи с активностью антипрививочного лобби. Основная причина отказов от вакцинации - это желание перенести прививки на более старший возраст, но не отказаться от них вообще. Именно поэтому большинство детей (88,9%), выписанных из роддома без прививки против туберкулеза к 12 месячному возрасту все-таки были вакцинированы, в результате доля отказавшихся от прививки против туберкулеза сократилась с 37,5% до 4,0%. Прослеживается настороженность к прививкам не только со стороны родителей, но и педиатров в связи с проблемами периода ранней адаптации и боязнью вакцинации детей из групп высокого перинатального риска. В отношении медицинских работников также необходимо выстраивать образовательные траектории по вопросам вакцинопрофилактики и готовить их к персонифицированной работе с родителями.

4.4 Возможность и безопасность вакцинации детей из групп высокого перинатального риска в роддоме

Вакцинация в роддоме новорожденных из группы высокого перинатального риска требует взвешенного подхода к ее проведению, что обусловлено малым сроком пребывания новорожденного в родильном доме и сложностью за столь короткий период определиться с тактикой вакцинации у детей с нарушениями ранней адаптации. Для этого необходимы прогностические количественные и качественные критерии, которые бы позволили в раннем постнатальном периоде оперативно оценить иммунокомпетентность ребенка и его возможность работать с вакцинными антигенами. Часто не представляется возможным прогнозировать течение клинических проявлений у новорожденного в раннем неонатальном периоде, так как они могут иметь стертую клиническую картину и отсроченный дебют. Наибольшие сложности, как правило, возникают при проведении прививки против туберкулеза. В связи с чем, была предпринята попытка на основании математической обработки результатов лабораторных исследований, методом дискриминантного анализа установить наиболее информативные клиничко-иммунологические показатели и на их основе разработать способ прогнозирования возможности вакцинации против туберкулеза доношенных новорожденных из групп перинатального риска. В настоящем исследовании это дети от матерей с ГСД и ФПН. В качестве опорных критериев были определены именно те параметры, которые имели наибольшую чувствительность и специфичность. Такими параметрами стали уровни CD23, IFN- γ , IL-6 в пуповинной крови, показатели периферической крови: эритроциты, лимфоциты, палочкоядерные нейтрофилы, средний объем тромбоцитов и концентрация конъюгированного билирубина в первые сутки жизни. Именно они позволяли в раннем неонатальном периоде оценить соматический статус и иммунокомпетентность новорожденного, на их основе рассчитать диагностический индекс (DI) по формуле:

$$DI = K_1X_1 + K_2X_2 + K_3X_3 + K_4X_4 + K_5X_5 + K_6X_6 + K_7X_7 + K_8X_8 + \text{const}, \text{ где}$$

X_1 – концентрация эритроцитов, $10^9/\text{л}$,

X_2 – средний объем тромбоцитов, fL,

X_3 – лимфоциты, %,

X_4 – палочкоядерные нейтрофилы, %,

X_5 – концентрация конъюгированного билирубина, мкмоль/л,

X_6 – концентрация CD23, 10⁹/л,

X_7 – концентрация IFN- γ , пг/мл,

X_8 – концентрация IL-6, пг/мл,

$K_1 = 2,311$; $K_2 = - 1,106$; $K_3 = - 0,104$; $K_4 = - 0,431$; $K_5 = - 0,437$; $K_6 = - 7,751$;

$K_7 = - 0,236$; $K_8 = 0,015$; const= 8,335.

При DI более 0 - делали заключение, что вакцинация против туберкулеза в роддоме возможна и безопасна. При DI менее 0 - вакцинация БЦЖ в роддоме проблематична и должен быть оформлен медицинский отвод. Расчеты показали, что специфичность предлагаемого способа составляет 80,0 % чувствительность – 84,3 %, а эффективность – 82,2 %.

Применение данного способа иллюстрировано клиническими примерами.

Пример 1. Новорожденная Н. (история родов № 3494), родилась от второй беременности, вторых родов в сроке 38-39 недель. Беременность протекала на фоне анемии 1ст., миопии 1 ст., ВСД по гипотоническому типу. Ребенок родился с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, массой 4050 г, длиной 55 см. Диагноз при рождении: крупный новорожденный 1А соматотип, микрогеморрагии в кожу лица. После наблюдения в течение 2-х часов из родового отделения ребенок переведён в палату совместного пребывания.

В пуповинной крови: концентрация CD23– 0,07 10⁹/л; IFN- γ – 3,557 пг/мл; IL-6,– 0,03 пг/мл.

В гемограмме в первые сутки после рождения концентрация эритроцитов– 4,66 10⁹/л; средний объем тромбоцитов – 8,1fL; доля лимфоцитов - 32 %; палочкоядерных нейтрофилов - 4%; концентрация конъюгированного билирубина– 5,07 мкмоль/л.

По формуле определили значение диагностического индекса:

$DI = 4,66 \times 2,311 + 8,1 \times (-1,106) + 32 \times (-0,104) + 4 \times (-0,431) + 5,07 \times (-0,437) + 0,07 \times (-7,751) + 3,557 \times (-0,236) + 0,03 \times 0,015 + 8,335 = 1,496$. Величина DI, равная 1,496 свидетельствует о возможности вакцинации БЦЖ в роддоме.

Ребенок на 4-е сутки выписан домой с диагнозом здоров, будучи вакцинированными против гепатита В и туберкулеза.

Пример 2. Новорожденный И. (история родов № 1279), родился от третьей беременности, первых оперативных родов, в сроке 39-40 недель. Беременность протекала на фоне Rh-отрицательной крови, гестационного сахарного диабета с 24 недели, компенсированного диетой, анемии 1ст., носительства вируса простого герпеса. В 1 периоде родов диагностирована острая гипоксия плода. Ребенок родился с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, массой 4180 г, длиной 55 см. Диагноз при рождении: синдром новорожденного от матери с ГСД, группа риска по развитию инфекционного процесса, наблюдение на предмет ГБН по Rh-фактору, крупный новорожденный. В состоянии средней степени тяжести ребенок переведен в палату интенсивной терапии. В 1-ые сутки ребенок осмотрен неврологом, сделано заключение: ишемически-травматическое поражение ЦНС легкой степени.

В пуповинной крови концентрация CD23– $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$; IFN- γ – 10 пг/мл; IL-6– 3,521 пг/мл.

При лабораторном исследовании крови в первые сутки после рождения концентрация эритроцитов– $4,39 \cdot 10^9/\text{л}$; средний объем тромбоцитов – 7,9fL; доля лимфоцитов - 19%; палочкоядерных нейтрофилов - 12%; концентрация конъюгированного билирубина – 11,21 мкмоль/л.

По формуле определили значение диагностического индекса:

$DI = 4,39 \times 2,311 + 7,9 \times (-1,106) + 19 \times (-0,104) + 12 \times (-0,431) + 11,21 \times (-0,437) + 0,1 \times (-7,751) + 10 \times (-0,236) + 3,521 \times 0,015 + 8,335 = - 5,386$, что свидетельствует о медицинских противопоказаниях к вакцинации БЦЖ в роддоме.

Ребенок на 7-е сутки переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: Гипербилирубинемия смешанного генеза, ишемически-

гипоксическое поражение ЦНС легкой степени, синдром новорожденного от матери с ГСД, крупный ребенок.

Мама отказалась от прививки ребенка против гепатита В сразу после рождения, вакцинация против туберкулеза не проведена по медицинским противопоказаниям.

Пример 3. Новорожденный А. (история родов № 1786), от первой беременности, первых оперативных родов. Беременность протекала на фоне ХФПН субкомпенсированная форма, СЗРП, НМПК 1а ст., ХВМИ (E.coli). Ребенок родился с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов, массой 2090 г, длиной 45 см. Диагноз при рождении: внутриутробная гипоксия впервые отмеченная до начала родов, СЗРП, гипопластический вариант, группа риска по развитию инфекционного процесса. В состоянии средней степени тяжести был переведен в палату интенсивной терапии. На 3-и сутки ребенок переведен в палату совместного пребывания. На 4-е сутки ребенок осмотрен неврологом, сделано заключение: ишемически-гипоксическое поражение ЦНС и спинного мозга легкой степени.

При лабораторном исследовании пуповинной крови концентрация CD23– 0,39 10⁹/л; IFN-γ– 0,4 пг/мл; IL-6– 2,18 пг/мл.

В гемограмме в первые сутки после рождения концентрация эритроцитов– 5,54 10⁹/л; средний объем тромбоцитов – 8,8fL; доля лимфоцитов - 44%; палочкоядерных нейтрофилов - 6%; концентрация конъюгированного билирубина– 6,88 мкмоль/л.

По формуле определили значение диагностического индекса:

$DI = 5,54 \times 2,311 + 8,8 \times (-1,106) + 44 \times (-0,104) + 6 \times (-0,431) + 6,88 \times (-0,437) + 0,39 \times (-7,751) + 0,4 \times (-0,236) + 2,18 \times 0,015 + 8,335 = - 1,848$, что меньше 0 и свидетельствовало о медицинских противопоказаниях к вакцинации БЦЖ в роддоме.

Ребенок на 6-е сутки переведен в отделение патологии новорожденных для дальнейшего наблюдения с диагнозом: Ишемически-гипоксическая патология

ЦНС и спинного мозга легкой степени, СЗРП гипопластическое поражение, транзиторная гипогликемия. Неонатальная желтуха неуточненной этиологии.

Прививка против гепатита В проведена в первые 24 часа, прививка БЦЖ не проведена с связи с переводом в отделение патологии новорожденных.

Пример 4. Новорожденный Б. (история родов № 1003), родился от шестой беременности, вторых оперативных родов, в сроке 39-40 недель. Беременность протекала при наличии миомы матки небольших размеров, ХФПН компенсированная форма, ОРВИ в 3-м триместре. Ребенок родился с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов, массой 2780 г, длиной 50 см. Диагноз при рождении: умеренная асфиксия при рождении, синдром задержки резорбции фетальной жидкости, СЗРП по гипотрофическому варианту. В состоянии средней степени тяжести поступил в палату интенсивной терапии, где он наблюдался в течение суток. На 2-е сутки ребенок переведен в палату совместного пребывания с мамой.

При лабораторном исследовании пуповинной крови концентрация CD23 – $0,03 \cdot 10^9/\text{л}$; IFN- γ – 3,117 пг/мл; IL-6 – 0,0172 пг/мл.

В гемограмме в первые сутки после рождения концентрация эритроцитов – $4,92 \cdot 10^9/\text{л}$; средний объем тромбоцитов – 8,2fL; доля лимфоцитов - 32%; палочкоядерных нейтрофилов - 6%; концентрация конъюгированного билирубина– 5,3 мкмоль/л.

По формуле определили значение диагностического индекса:

$DI = 4,92 \times 2,311 + 8,2 \times (-1,106) + 32 \times (-0,104) + 6 \times (-0,431) + 5,3 \times (-0,437) + 0,03 \times (-7,751) + 3,117 \times (-0,236) + 0,0172 \times 0,015 + 8,335 = 1,437$, что больше 0 и свидетельствует об отсутствии противопоказаний к вакцинации БЦЖ в роддоме.

Ребенок на 5-е сутки выписан домой с заключением: асфиксия легкой степени.

Прививка против гепатита В проведена в первые 24 часа, прививка БЦЖ проведена в день выписки.

Пример 5. Новорожденный П. (история родов № 3400), родился от первой беременности, первых родов, в сроке 38-39 недель. Беременность

протекала на фоне Rh отрицательной крови без титра антител, миопии 1 ст., ГСД с 20 недель, многоводия. Ребенок родился с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, массой 3320 г, длиной 50 см. Диагноз при рождении: синдром новорожденного от матери с ГСД. После суточного наблюдения в палате интенсивной терапии ребенок переведен в палату совместного пребывания.

При лабораторном исследовании пуповинной крови концентрация CD23– $0,06 \cdot 10^9/\text{л}$; IFN- γ – 1,359 пг/мл; IL-6 – 2,868 пг/мл.

В гемограмме в первые сутки после рождения концентрация эритроцитов– $5,6 \cdot 10^9/\text{л}$; средний объем тромбоцитов – 8,8fL; доля лимфоцитов - 32%; палочкоядерных нейтрофилов - 6%; концентрация конъюгированного билирубина – 5,8 мкмоль/л.

По формуле определили значение диагностического индекса:

$DI = 5,6 \times 2,311 + 8,8 \times (-1,106) + 32 \times (-0,104) + 6 \times (-0,431) + 5,8 \times (-0,437) + 0,06 \times (-7,751) + 1,359 \times (-0,236) + 2,868 \times 0,015 + 8,335 = 2,352$, что больше 0 и свидетельствует о возможности вакцинации БЦЖ в роддоме.

Ребенок на 5-е сутки выписан домой с диагнозом: ребенок от матери с ГСД, транзиторная гипогликемия. Против гепатита В и туберкулеза вакцинирован.

С целью оценки возможности включения новорожденных из групп перинатального риска в прививочный календарь проспективно методом случайной выборки была проведена проверка решающего правила. С этой целью обследованы 26 новорожденных, не входивших в обучающую выборку, с анализом медицинской документации и расчетом диагностического индекса DI. Из 26 новорожденных 8 или 30,8% не были вакцинированы против туберкулеза по медицинским противопоказаниям, тогда как с учетом DI вакцинация БЦЖ показана 21 новорожденному; эффективность прогноза составила 82,2 %.

Возможность прогнозировать вакцинацию БЦЖ в раннем неонатальном периоде у доношенных новорожденных из групп перинатального риска с использованием ряда лабораторных показателей пуповинной крови имеет следующие преимущества:

1. Способ позволяет определить возможность вакцинации новорожденного против туберкулеза в раннем неонатальном периоде.
2. Способ позволяет своевременно, по ряду лабораторных показателей, выявить иммунокомпromетированных детей, и провести дополнительные диагностические и лечебные мероприятия, позволяющие предупредить нежелательные события поствакцинального периода.
3. Способ прост в исполнении, так как включает комплексную оценку ряда лабораторных показателей, без дополнительных инвазивных манипуляций (пуповинная кровь, показатели гемограммы в 1-2 сутки жизни).

На основании клинического и лабораторного обследования новорожденных был разработан алгоритм наблюдения детей из групп перинатального риска (рисунок15).



Рисунок 15 - Алгоритм наблюдения детей из групп перинатального риска.

Всем детям, родившимся от матерей беременность которых протекала на фоне ГСД, ФПН, рекомендуется проводить забор крови из вены пуповины для определения количества CD23, IFN- γ , IL-6. При лабораторном исследовании периферической крови в первые сутки после рождения оценивать количество эритроцитов, средний объем тромбоцитов, доли лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов, в биохимическом анализе крови в первые сутки жизни концентрацию конъюгированного билирубина. Полученные результаты исследования используют в формуле для вычисления диагностического индекса (DI). При DI более 0 делается заключение об отсутствии противопоказаний к вакцинации БЦЖ в роддоме, а при DI менее 0 по совокупности с клиническими данными оформляется временный медицинский отвод для вакцинации БЦЖ в роддоме, а новорожденный подлежит дополнительному клиническому и инструментальному обследованию и лечению в условиях отделения патологии новорожденных. По окончании реабилитации, перед выпиской повторно решается вопрос о вакцинации. Если вакцинация в отделении патологии новорожденных не проведена по клиническим показаниям, то по месту жительства детям рекомендуется наблюдение педиатра и невролога. Вопрос о прививках у такого ребенка рекомендуется решать коллегиально после консультации иммунолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью оптимизации акушерской и неонатальной помощи женщинам и детям в настоящее время определены 3 уровня специализированной помощи и соответствующие им 3 типа учреждений родовспоможения. Организации первого и второго уровня (родильные дома) предназначены для оказания помощи женщинам низкого и среднего перинатального и акушерского риска. В организациях третьего уровня, или перинатальных центрах, оказывается высокотехнологичная акушерская и неонатальная помощь пациенткам из групп высокого перинатального риска.

Из всего многообразия осложнений течения беременности и родов наибольшую значимость в формировании патологии плода имеют гестационный сахарный диабет (ГСД) и фетоплацентарная недостаточность (ФПН). По оценкам Международной федерации диабета, в 2013г. 21,4 млн детей или 16,8% родились от женщин, во время беременности которых имело место повышение уровня сахара в крови или гипергликемия [6].

ФПН, несмотря на интенсивное использование новейших методов диагностики и лечения, по-прежнему остается одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных. По мнению большинства специалистов, её частота среди женщин с неосложненным течением беременности составляет 3-4 %, а при сопутствующей экстрагенитальной патологии она увеличивается до 24-45% [73].

Дети, рожденные от женщин с ГСД и ФПН, как правило, сосредоточены в перинатальных центрах, так как нуждаются в специализированной акушерской и неонатальной помощи. В перинатальных центрах чаще, чем в родильных домах, возникают проблемы своевременной вакцинации новорожденных, так как первичная вакцинация против вирусного гепатита В и вакцинация БЦЖ в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок проводятся в раннем неонатальном периоде и по времени совпадают с этапом лечения и реабилитации новорожденного, что предполагает у части детей медицинский отвод от прививки. Следует констатировать, что вакцинация

новорожденных из групп высокого перинатального риска, в частности от женщин с ГСД и ФПН, является одной из актуальных проблем современной вакцинологии и иммунологии. Вместе с тем научных исследований в данном направлении явно недостаточно, как в части оценки иммунокомпетентности этих детей и их способности отвечать на вакцинные антигены, так и в части анализа возможных нежелательных событий поствакцинального периода, что является препятствием для прививок в раннем неонатальном периоде особенно у новорожденных с нарушением процессов адаптации.

Для выполнения задач, поставленных в исследовании, был проведен анализ полноты и своевременности вакцинации против гепатита В и туберкулеза новорожденных в перинатальных центрах г.Екатеринбурга в период с 2012 по 2016гг., с более детальным изучением причин отказов от вакцинации новорожденных в перинатальном центре 3Б уровня ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ.

В условиях неблагоприятной эпидемической ситуации по туберкулезу в Свердловской области и г. Екатеринбурге доля новорожденных вакцинированных БЦЖ в перинатальных центрах за пять анализируемых лет не превышала 75 %. В ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ за этот же период доля привитых от туберкулеза постоянно снижалась со среднегодовым темпом 23,6% и к 2016 году составила 17,9%. По вирусному гепатиту В, несмотря на неоднозначность эпидситуации обусловленной высоким уровнем HBsAg-носительства и распространенностью в популяции больных хроническим гепатитом В, доля детей, получивших первую прививку против гепатита В в учреждениях родовспоможения г.Екатеринбурга в тот же период времени не превышала 80 %, а в родильном доме ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ она составляла в среднем 60,7%.

Такая ситуация в значительной степени была обусловлена новыми критериями живорождения и увеличением среди новорожденных доли детей с экстремально низкой и низкой массой тела, которые не подлежали вакцинации в родильном доме в связи с необходимостью их перевода на последующие (второй и третий) этапы выхаживания.

Другой особенностью работы перинатальных центров было родоразрешение женщин с различными отклонениями течения беременности, наличием экстрагенитальной и акушерской патологии, что привело к увеличению доли новорожденных высокого перинатального риска, часть из которых также нуждалась в последующей реабилитации.

Существовали проблемы и организационного характера. Так, например, у новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом необходим был ежедневный и даже почасовой, контроль показателей глюкозы в крови, в том числе и в день выписки из роддома. Такую манипуляционную нагрузку подчас было невозможно совместить с вакцинацией против 2-х инфекций в течение времени нахождения ребенка в родильном доме.

Наряду с медицинскими отводами другой причиной непривитости новорожденных против вирусного гепатита В и туберкулеза были отказы родителей от вакцинации. Доля детей, непривитых по этой причине в родильном доме, по статистике учреждений родовспоможения г.Екатеринбурга составляла до 30,0% и постоянно увеличивалась.

Среди доношенных новорожденных наибольшую долю детей, не получивших прививки в родильном доме, составляли новорожденные от женщин с ГСД и ФПН, из них были сформированы две опытные группы. В 1-ю группу были включены 45 детей от женщин с ГСД, во 2-ю - 52 ребенка от женщин с ФПН, группу контроля составили 38 «условно» здоровых новорожденных.

При анализе особенностей течения беременности у женщин с ГСД и ФПН были установлены дополнительные факторы риска развития плода. В опытных группах практически каждая вторая из женщин во время беременности перенесла ОРВИ (46,7% и 42,3% соответственно, $p < 0,05$), каждая третья или 31,1% и 34,6% - имела признаки угрозы прерывания беременности, тогда как в контрольной группе доля таких женщин была в два раза меньшей ($p < 0,05$). У женщин с ФПН достоверно чаще диагностировали инфекцию урогенитального тракта (42,3%, $p < 0,05$) и экстрагенитальную патологию, которая у 21,2% родильниц была ассоциирована с заболеваниями системы кровообращения и эндокринной

патологией, а у 25,0% с заболеваниями мочеполовой системы. У каждой пятой женщины с ФПН (21,2%) наличие дополнительных факторов риска привело к развитию маловодия, у каждой десятой (11,5%) - нарушению маточно-плацентарного кровотока. Наличие фоновой соматической патологии и особенности течения настоящей беременности у каждой четвертой женщины (23,1%) обусловили задержку внутриутробного роста и развития плода (СЗРП).

У женщин с ГСД преобладали нарушения обмена веществ и эндокринная патология и достоверно реже, чем у женщин с ФПН регистрировались урогенитальная инфекция, маловодие и анемия. У каждой четвертой из женщин с ФПН (25,0%) во время беременности и родов диагностировали гипоксию плода, тогда как в группе женщин с ГСД гипоксия плода имела место у 17,7%, т.е. в 1,4 раза реже ($p < 0,05$).

По результатам анализа корреляционных взаимосвязей между факторами, влияющими внутриутробно, и иммунологическими показателями установлено, что у новорожденных от матерей с ГСД, ФПН, выявленные особенности кооперации отдельных иммунокомпетентных клеток указывают на многокомпонентное влияние на плод во время беременности, обусловленное патологией матери, и наличием внутриутробной гипоксии.

Несмотря на особенности течения беременности, все женщины родоразрешились доношенными новорожденными. Гестационный возраст детей 1-й и 2-й группы к моменту родов составлял $39,2 \pm 0,1$ недель, а в группе контроля $38,6 \pm 0,1$ недель ($p > 0,05$). У новорожденных от матерей с ГСД масса-ростовые показатели были достоверно выше по сравнению с таковыми у новорожденных от матерей с ФПН и в контроле. В этой группе достоверно больше было новорожденных с массой тела более 4000,0, тогда как у новорожденных от матерей с ФПН у каждого пятого (21,2%) диагностировали синдром задержки роста и развития плода, в том числе, практически у половины детей (45,5%) по гипотрофическому типу.

При оценке по шкале Апгар состояния новорожденных на первой и пятой минутах жизни было установлено, что у детей 2-й группы количество оценочных

баллов было достоверно меньшим, чем в первой и контрольной группах. На 1-ой минуте жизни оно соответствовало $6,4 \pm 0,1$, а на 5-ой минуте – $7,6 \pm 0,07$ баллам, против $7,0 \pm 0,08$ и $8,1 \pm 0,06$ в 1-й группе и $7,3 \pm 0,08$ и $8,2 \pm 0,07$ в контрольной группах.

При оценке состояния новорожденных в первые 2 часа жизни практически половина детей 2-й группы (46,2%) имели признаки умеренной асфиксии, каждый пятый (21,6%) - задержку резорбции фетальной жидкости. В дальнейшем 25,0% новорожденных из этой группы были переведены в палату интенсивного наблюдения. В 1-й группе интенсивное наблюдение было необходимо 8,9% новорожденным.

В неврологическом статусе у детей 1-й группы имели место проявления умеренной гипертензии в виде повышенной реакции на осмотр, тремора конечностей и спонтанного рефлекса Моро, тогда как у значительной части детей 2-й группы наблюдали симптомы угнетения ЦНС в виде снижения двигательной активности, мышечной дистонии, гипотонии. Более чем у половины детей этой группы (55,8%, $p < 0,05$) клинические проявления гипоксически-ишемического поражения нервной системы были подтверждены результатами инструментальных исследований. По данным нейросонографии у 16 детей (30,7%) диагностирована церебральная ишемия I степени, и у 13 (25,0%) – II степени.

Иммунологические показатели пуповинной крови детей опытных групп, по сравнению с группой контроля, имели различия как по относительному так и по абсолютному количеству отдельных популяций и субпопуляций лимфоцитов. В меньшей степени это имело отношение к новорожденным от матерей с ГСД, у которых количество лейкоцитов было снижено только на уровне тенденции, хотя по сравнению с группой контроля абсолютное число лимфоцитов с рецептором $CD3^+$ и $CD4^+$ было достоверно снижено, что могло быть обусловлено нарушением тимического этапа созревания Т-лимфоцитов, обусловленного внутриутробной гипоксией плода. У новорожденных от матерей с ФПН, на фоне снижения абсолютного числа и лейкоцитов и лимфоцитов, отмечали значительное снижение

как абсолютного, так и относительного количества $CD3^+$ и $CD4^+$ - лимфоцитов, при достоверном снижении, по сравнению с контрольной группой, соотношения $CD4/CD8$ лимфоцитов за счет увеличения лимфоцитов с рецептором $CD8^+$. Подобное соотношение отдельных популяций и субпопуляций лимфоцитов свидетельствовало о супрессивной направленности клеточного звена иммунитета, что могло в дальнейшем привести к проблемам адаптации новорожденного в раннем неонатальном периоде. Мы были склонны считать, что изменения в количестве основных популяций и субпопуляций лимфоцитов пуповинной крови в полной мере отражали степень внутриутробной гипоксии, которая у детей 2-й группы привела не только к снижению общего количества Т-лимфоцитов ($CD3^+$) и их субпопуляций, но и к нарушению их взаимоотношений, что обусловило сложности адаптации части детей этой группы в раннем неонатальном периоде.

По параметрам гуморального иммунитета у детей опытных групп, по сравнению с контрольной группой здоровых новорожденных, в пуповинной крови имело место достоверное снижение уровня IgG, что свидетельствовало о недостаточных ресурсах их иммунной защиты. В дальнейшем период адаптации таких новорожденных мог быть связан с высокой вероятностью развития инфекции.

При сравнении уровней про- и противовоспалительных цитокинов значение медианы IL-8 у новорожденных 1-й, 2-й групп, по сравнению с контрольной группой здоровых детей, было достоверно выше в том числе в 1-й группе в 3,6 раз, во 2-й - в 1,8 раза. Повышение IL-8, как нейтрофилактивирующего белка, возможно было одним из необходимых компенсаторных механизмов преодоления супрессивной направленности клеточного звена иммунитета за счет активации механизмов системной регуляции и повышения активности макрофагально-фагоцитарного звена.

Достоверно более низкое содержание IL-10 у новорожденных 2-й группы, по сравнению с контрольной и с 1-й группой, на фоне повышения концентрации IL-8 и IFN- γ возможно стало еще одним из компенсаторных механизмов, ответственных за активацию Th1-направленности иммунологических реакций,

обеспечивающих сдерживание избыточного и формирование нормэргического иммунного ответа.

Результаты лабораторного обследования новорожденных 1-й и 2-й групп на вторые сутки жизни свидетельствовали о сохраняющейся у них по сравнению с группой здоровых детей лейкопении, снижении количества эритроцитов, гемоглобина и значений гематокрита, что не исключало возможность формирования иммунного гемоконфликта. Риск его возникновения у детей 1-й группы на данном этапе расценивали как более вероятный, однако в дальнейшем было установлено, что у новорожденных 2-й группы гемоконфликт стал более выраженным и затяжным. Гипербилирубинемия у детей опытных групп превысила критические значения за счет неконъюгированной фракции билирубина. При этом у детей 1-й группы проявления неонатальной желтухи нивелировались к 5-6 дню жизни, что привело к задержке пребывания ребенка в родильном доме. У детей 2-й группы билирубинемия имела место у 32,7% новорожденных, регистрировалась на более высоких отметках и компенсировалась на фоне консервативной терапии, в среднем в течение 6,6 суток. У детей опытных групп были установлены корреляционные связи различных фракций билирубина с рядом иммуннокомпетентных клеток и медиаторов межклеточного взаимодействия (ИЛ).

Таким образом, можно констатировать, что исследование пуповинной крови, наряду с клинической оценкой состояния новорожденного, позволяют получить важную информацию для оценки степени зрелости иммунной системы, её функциональной активности, а также включающихся на раннем неонатальном периоде компенсаторных механизмах, позволяющих сохранить гомеостаз в условиях снижения ресурса защиты. Данная информация необходима для определения возможных рисков раннего неонатального периода, прогноза дальнейшей адаптации новорожденного, корректировки реабилитационных мероприятий и минимизации рисков.

Треть детей от матерей с ФПН (30,7 %), в связи с наличием сочетанной патологии в виде перинатального поражения ЦНС (ППЦНС) различной степени

тяжести, врожденной пневмонии, гипербилирубинемии и др., на 1-3 сутки жизни были переведены в отделение патологии новорожденных. Все дети 1-й группы на 5-7 день были выписаны на участок под наблюдение участкового врача, за исключением двух (4,4%), которые также переведены для реабилитации на второй этап выхаживания.

В соответствии с основными положениями Национального календаря профилактических прививок, новорожденные не имеющие клинических противопоказаний к прививкам в родильном доме подлежат вакцинации против гепатита В в первые 24 часа жизни и против туберкулеза на 3-5 день. В результате анализа полноты охвата прививкой против гепатита В новорожденных, было установлено, что клинические противопоказания к прививке в 5,8% случаев имели только новорожденные от матерей с ФПН, в связи с РДС. В то же время доля детей непривитых против гепатита В составила 25,9% и значительное количество из причин непривитости составляли отказы родителей – 24,4%.

Привитых против туберкулеза новорожденных 1-й и 2-й групп было достоверно меньше, чем в контрольной группе здоровых детей. Среди причин непривитости в 1-й группе достоверно чаще были врожденная анемия, гипербилирубинемия и респираторный дистресс-синдром, во 2-группе – прививки не провели по причине гипоксически-ишемического поражения ЦНС, гипербилирубинемии, врожденной анемии. Среди здоровых новорожденных медицинских отводов от вакцинации БЦЖ не было. Количество отказов от прививки БЦЖ во всех группах не превышало 25,0%. Полностью привитыми против гепатита В и туберкулеза в роддоме были 43,7%, однако достоверно меньше была доля таких детей во 2-й группе детей от матерей с ФПН (21,2%). В 1-й группе доля получивших обе прививки в родильном доме составила 53,3%, а в контрольной группе – 63,2%. Причина отказа от прививок в роддоме была связана с тревогой за здоровье и желанием привить ребенка в более поздний период времени.

Проведенный в процессе исследования сравнительный анализ клиники и основных гематологических, биохимических, иммунологических показателей

среди привитых против вирусного гепатита В и туберкулеза и детей, родители которых отказались от вакцинации, показал, что дети могли быть привиты перед выпиской из роддома, однако по причине тревоги родителей за их здоровье, в связи с особенностями течения данной беременности, родители предпочли отказаться от вакцинации.

Установленные в процессе исследования изменения отдельных звеньев клеточного, гуморального звеньев иммунитета и медиаторов иммунологических реакций в раннем неонатальном периоде в большей степени носили компенсаторный характер. Недостаточность клеточного звена иммунитета и его супрессивная направленность уже в раннем неонатальном периоде были компенсированы активностью гуморального звена, появлением ранних маркеров активации. С другой стороны, появление в периферической крови IgM и ЦИК, при отсутствии нейтрофильного лейкоцитоза, острофазных белков и оптимальном цитокиновом профиле, позволяет констатировать то, что иммунная система, будучи сама стресс-лимитирующей, определяет выраженность адаптивных реакций, сдерживает избыточный иммунный ответ оптимизируя баланс и взаимодействие отдельных иммунокомпетентных клеток.

Наши выводы о высоком адаптационном потенциале детей из групп перинатального риска в раннем неонатальном периоде были подтверждены результатами клинических и лабораторных исследований в катамнезе.

Вместе с тем, при оценке соматического статуса детей в возрасте 1 месяца жизни было установлено, что каждый четвертый ребенок из опытных групп имел проявления дисфункции кишечника в виде нарушения моторики и срыгиваний, ряд детей 2-й группы в первый месяц жизни имели эпизоды острых инфекционных заболеваний, проявления аллергического дерматита, в единичных случаях у детей этой группы сохранялись проявления минимальной мозговой дисфункции.

Изменения в гемо- и иммунограмме у новорожденных опытных групп имевшие место в раннем неонатальном периоде и обусловленные особенностями внутриутробного развития, к месячному возрасту нивелировались. Все

параметры, характеризующие состояние иммунной системы детей к окончанию неонатального периода, соответствовали возрастной норме и не препятствовали проведению вакцинации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Однако вакцинацию таких детей на участке в полной мере не удалось провести в связи с присоединением контактных инфекций. В течение первого месяца жизни против гепатита В, из непривитых в роддоме детей, первую прививку вакцинального комплекса получили всего 42,9% детей, против туберкулеза привитых на участке вообще не было.

Учитывая то, что основным препятствием для проведения прививок было субъективное мнение родителей был проведен опрос матерей в отношении их приверженности прививкам.

В ходе проведенного социологического исследования установлено, что значительная часть родителей была все-таки положительно настроена в отношении прививок, причем, среди них было больше респондентов с высшим образованием, чем со средним и средне-специальным. Наибольшее количество респондентов пользовались информацией о вакцинопрофилактике, полученной от медицинских работников. Наряду с этим около 40% респондентов получали информацию о прививках из интернета и СМИ, которые в большей мере являются инициаторами широкой антипрививочной пропаганды. Основной причиной отказов от вакцинации стало желание отложить её на более старший возраст. Именно поэтому большинство детей (88,9%), выписанных из роддома без вакцинации БЦЖ к 12 месячному возрасту были вакцинированы против туберкулеза. Доля родителей, отказавшихся от прививки против туберкулеза в течение первого года жизни сократилась с 37,5% до 4,0%, очевидно со стороны медицинских работников в этом направлении необходима персонифицированная работа с родителями по их информированию о необходимости вакцинации детей, в связи с неоднозначностью эпидемиологической ситуации в России.

Проведенный дискриминантный анализ позволил определить наиболее информативные параметры, позволяющие оценить возможность и безопасность вакцинации против гепатита В и туберкулеза для новорожденных из групп

высокого перинатального риска (от матерей с ГСД, ФПН) в первые дни жизни ребенка. Основными опорными критериями, которые составили основу предлагаемого способа, стали такие показатели периферической крови в первые сутки жизни как количество эритроцитов, лимфоцитов, палочоядерных нейтрофилов, средний объем тромбоцитов и концентрация конъюгированного билирубина, в иммунограмме пуповинной крови - это количество лимфоцитов с ранними маркерами активации ($CD23^+$), концентрация IFN- γ и IL-6 первичного медиатора межклеточного взаимодействия, с последующим расчетом диагностического индекса. Величина которого при параметрах больше «0», позволяла планировать вакцинацию в условиях роддома, тогда как при диагностическом индексе менее «0» - оформляли медицинский отвод от прививки. Использование данных параметров при ретроспективной и оперативной диагностике возможности вакцинации детей против вирусного гепатита В и туберкулеза подтвердили специфичность предлагаемого способа в 80,0 %, его чувствительностью в 84,3 %, и эффективностью – 82,2 %. Способ может быть предложен для определения возможности вакцинации у детей с другой патологией, так как является универсальным инструментом.

ВЫВОДЫ

1. В перинатальном центре 3 уровня полнота охвата прививками детей от женщин с ГСД и ФПН против гепатита В не превышает 70%, против ТБ – 40%. Основной причиной непривитости является перинатальная патология, которая в раннем неонатальном периоде ассоциирована с анемией, неонатальной желтухой и церебральной ишемией. У 20% прививки не проведены из-за отказа родителей в связи с боязнью поствакцинальных осложнений.
2. В клинической картине у новорожденных от женщин с ГСД и ФПН преобладают симптомы нарушения ЦНС, подтвержденные инструментальными исследованиями, и гемодинамические нарушения, наиболее выраженные у детей от матерей с ФПН, что в 30,7% ($p < 0,05$), требует их перевода в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей на 2-3 сутки.
3. У детей основных групп в пуповинной крови имеет место значительное снижение отдельных популяций и субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) и нарушение их кооперативного взаимодействия, а также повышение продукции медиаторов воспаления (IL-8, INF- γ). На вторые сутки жизни, вследствие нарастания иммунного гемоконфликта, у детей основных групп имеет место значительное повышение уровня общего и неконъюгированного билирубина. Наиболее выраженная билирубинемия с затяжным течением отмечается у детей от женщин с ФПН.
4. К окончанию периода новорожденности (в 1 месяц) у детей основных групп происходит активное восстановление функций ЦНС и гемодинамики, нормализация иммунологических параметров и показателей периферической крови. Клинико-иммунологические показатели детей из групп перинатального риска в возрасте 1 месяца сопоставимы с контрольной группой здоровых детей.
5. Наиболее информативными показателями гемо- и иммунограммы, позволяющими в первые сутки жизни дифференцированно подойти к вакцинации против вирусного гепатита В и туберкулеза доношенных новорожденных из групп перинатального риска, являются уровни CD23, IFN- γ , IL-6 в пуповинной крови, показатели периферической крови: эритроциты,

лимфоциты, палочкоядерные нейтрофилы, средний объем тромбоцитов и концентрация конъюгированного билирубина, которые использовали при определении диагностического индекса (DI). Применение DI позволяет увеличить полноту охвата новорожденных прививками против ТБ в раннем неонатальном периоде с 40,0 до 70,0%, без негативных последствий для здоровья детей. Чувствительность предлагаемого способа составляет 84,3%, специфичность – 80,0% и эффективность – 82,2%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка возможности вакцинации детей из групп перинатального риска, а именно рожденных от женщин с ГСД и ФПН, должна проводиться комплексно с учетом клинического состояния новорожденного, параметров пуповинной крови, характеризующих степень зрелости иммунной системы (CD23, IFN- γ , IL-6). Дополнительно в общем анализе крови учитывать изменения в лейкоцитарной формуле и уровне общего и неконъюгированного билирубина. Для оперативной оценки отсутствия противопоказаний для вакцинации использовать вычисление диагностического индекса (DI), позволяющего обосновать безопасность прививок против вирусного гепатита В и туберкулеза в раннем неонатальном периоде.
2. После выписки из родильного дома дети от женщин с ГСД и ФПН подлежат динамическому наблюдению педиатра. Новорожденные, не вакцинированные в родильном доме и получавшие лечение на втором этапе реабилитации, подлежат вакцинации против вирусного гепатита В и туберкулеза перед выпиской из клиники.
3. Учитывая то, что у большинства родителей наиболее достоверными источниками информации о прививках являются медицинские работники, для преодоления коммуникативного риска необходимо разработать специальные образовательные модули для повышения их информированности по вопросам вакцинопрофилактики с учетом профиля учреждения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БЦЖ – бациллы Кальметта-Герена (*Bacillus Calmette-Guerin*)
- ВБИ – внутрибольничная инфекция
- ВГВ – вирус гепатита В
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВУИ – внутриутробная инфекция
- ГБН – гемолитическая болезнь новорожденного
- ГСД – гестационный сахарный диабет
- ДФ – диабетическая фетопатия
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИКК – иммунокомпетентные клетки
- ИСМП – инфекции связанные с оказанием медицинской помощи
- КС – кесарево сечение
- МБТ – микобактерии туберкулеза
- МКБ – Международная классификация болезней
- НСГ – нейросонография
- ОАК – общий анализ крови
- ОПН – отделение патологии новорожденных
- ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция
- ОРИТН – отделение реанимации новорожденных
- ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы
- РДС – респираторный дистресс-синдром
- СРБ – С-реактивный белок
- СЗРП – синдром задержки развития плода
- CD8⁺ – цитотоксические лимфоциты
- Th - Т-лимфоциты-хелперы (CD4⁺ клетки)
- ФКУ - фенилкетонурия
- ФПН – фетоплацентарная недостаточность
- ХВМИ – хроническая внутриматочная инфекция
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦНС – центральная нервная система

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

CD – кластеры дифференцировки мембранных белков лимфоцитов

DI – диагностический индекс

IFN– интерферон

IgA – иммуноглобулины класса А

IgE– иммуноглобулины класса Е

IgG – иммуноглобулины класса G

IgM – иммуноглобулины класса M

IL–интерлейкин

TNF – фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Аксенова, В.А. О противотуберкулезной вакцинации новорожденных в современных условиях: значение и проблемы / В.А. Аксенова, Т.А. Севостьянова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – №1. – С. 100-103.
- 2 Абаев, Ю.К. Хирургические осложнения вакцинации БЦЖ /Ю.К.Абаев // Вестник хирургии. – 2006. – №2. – С. 122-124.
- 3 Аксенова, А.А. Современные проблемы вакцинопрофилактики туберкулеза у детей / А.А. Аксенова, Д.Т. Леви, Н.Р. Закирова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – №1. – С. 3-6.
- 4 Аксенова, В.А. Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. - № 5. – С. 6-13.
- 5 Аксенова, В.А. Туберкулезные вакцины / В.А. Аксенова, Д.Т.Леви // Вакцины и вакцинация: национальное руководство / под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.- С. 371-412.
- 6 Алавердян, Л.С. Влияние гестационного сахарного диабета на течение беременности и раннего неонатального периода у новорожденного / Л.С. Алавердян, Р.А. Атанесян, А.В. Ягупова // Вестник молодого ученого. – 2016. – №2. – С. 3-7.
- 7 Александрова, Ю.Н. О системе цитокинов / Ю.Н.Александрова // Педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 124-128.
- 8 Алешукина, А.В. Дисбиоз кишечника и атопический дерматит у детей раннего возраста / А.В.Алешукина // Журнал микробиологии. – 2012. – №5. – С. 84-89.
- 9 Анастасьева, В.Г. Морфофункциональные нарушения фето-плацентарного комплекса при плацентарной недостаточности (современные методы диагностики и лечения) / В.Г.Анастасьева. – Новосибирск, 1997. – 506 с.
- 10 Андосова, Л.Д. Роль иммунологических факторов в диагностике и

- прогнозировании внутриутробных инфекций плода / Л.Д.Андосова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 44-46.
- 11 Ахматова, Н.К. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противои инфекционный / Н.К. Ахматова, М.В. Киселевский. – М.: Практическая медицина, 2008. – 256 с.
- 12 Аюбова, Т.К. Анализ динамики перинатальной смертности в России в аспекте критериев ВОЗ / Т.К. Аюбова, Т.А. Шамаро // Научно-практический рецензируемый журнал. – 2015. - № 2. – с. 6-10.
- 13 Байбусинова, А.Ж. Отношение родителей к вакцинопрофилактике в городе Семей: одномоментное поперечное исследование / А.Ж. Байбусинова, А.К. Мусаханова, Г.М. Шалгумбаева // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 5. – С. 111-120.
- 14 Баранов, А.А. Комбинированные вакцины в национальных календарях профилактических прививок для детей в Беларуси, Казахстане, России и Украине / А.А. Баранов, А.В. Горелов, В.И. Задорожная // Педиатрическая фармакология. – 2007. – №1. – С. 6-18.
- 15 Баранов, А.А. Научное обоснование вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко // Педиатрическая фармакология. – 2010. – №2. – С. 6-24.
- 16 Баранов, А.А. Современные медико-социальные проблемы неонатологии / А.А.Баранов, Г.В. Яцык. – М.: ПедиатрЪ, 2015. – 350 с.
- 17 Башмакова, Н.В. Гестационный сахарный диабет. Что мы знаем о нем сегодня? : монография / под ред. Н.В. Башмаковой, Е.Г. Дерябиной. – Екатеринбург, 2015. – 124с.
- 18 Белопольская, М.А. Вертикальная передача гепатита В: опасности реальные и мнимые // Журнал инфектологии. – 2015. – №1, – С.18-25.
- 19 Бондаренко, К.Р. Ведущая роль инфекции в формировании плацентарной недостаточности / К.Р. Бондаренко, А.Р. Мавзютов, Л.А. Озолия // Журнал микробиологии. – 2013. – №4. – С. 3-9.

- 20 Ботвиньева, В.В. Современные организационные и методические принципы вакцинации детей против гепатита В / В.В. Ботвиньева, М.Г. Галицкая, Т.В. Родионова // Педиатрическая фармакология. – 2011. – №1. – С. 6-10.
- 21 Бурумкулова, Ф. Гестационный сахарный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты / Ф. Бурумкулова, В. Петрухин // Врач. – 2012. – №9. – С. 2-5.
- 22 Вакцинация против гепатита В и эпидемический процесс гепатита В в Украине / В.Р. Шагинян, А.Л. Гураль, Т.А. Сергеева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – №6. – С. 52-58.
- 23 Вакцины и вакцинация: национальное руководство / под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.- 880 с.
- 24 Васильева, Л.В. Иммунологические показатели пуповинной крови новорожденных с поражением центральной нервной системы / Л.В. Васильева // Сибирский медицинский журнал. – 2011. - № 5, - С. 58-59.
- 25 Вельтищев, Ю.Е. Иммунная недостаточность у детей / В.Ю.Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – №4. – С. 4-5.
- 26 Виноградова, И.В. Анализ антибактериальной терапии у новорожденных / И.В.Виноградова // Здравоохранение Чувашии. – 2011. – № 4. – С. 50-54.
- 27 Виноградова, Т.В. Функциональная клиническая иммунология в педиатрии / Т.В. Виноградова, Е.А. Ружицкая, А.В. Семенов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – №5. – С. 51-53.
- 28 Влияние течения беременности и родов на состояние здоровья новорожденного ребенка / Е.В. Подсвинова, Т.А. Романова, М.М. Гурова, Н.С. [и др.]// Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2014. – №24. – С. 81-84.
- 29 Внутриутробное инфицирование плода: современный взгляд на проблему / У.Р. Хамадьянов, Л.А. Русакова, А.У. Хамадьянова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – №5. – С. 16-20.

- 30 Громада, Н.Е. Особенности иммунологической реактивности и клеточного энергообмена у новорожденных с тяжелым гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы / Н.Е. Громада, О.Р. Ковтун // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2008. – №4. – С. 51-54.
- 31 Диабетическая фетопатия и перинатальная патология при беременности, осложненной гестационным сахарным диабетом / Ф.Ф. Бурумкулова, М.В. Троицкая, В.А. Петрухин [и др.] // Лечение и профилактика. – 2013. – №2. – С. 125-132.
- 32 Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе беременная-плод-ребенок первого года жизни / В.В. Васильев, Н.В. Скрипченко, Е.С. Романова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – №3. – С. 92-97.
- 33 Динамика провоспалительных цитокинов у детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью, в зависимости от течения раннего периода адаптации / Г.В. Якорнова, И.И.Ремизова, Г.Н. Чистякова [и др.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. - №4, - С.50-55.
- 34 Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н.Дранник. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 с.
- 35 Железникова, Г.Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию / Г.Ф.Железникова // Журнал инфектологии. – 2011. – Т.3. – №1. – С. 6-13.
- 36 Железникова, Г.Ф. Роль гамма-интерферона в иммунопатогенезе инфекций (обзор литературы) / Г.Ф.Железникова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №4. – С. 3-8.
- 37 Зайцева, О.В. Формирование иммунитета: актуальные вопросы педиатрии / О.В. Зайцева // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2014. - № 2 (37), - С. 12-22.
- 38 Здоровье новорожденных детей, родившихся от матерей больных или

- переболевших туберкулезом / Р.А.Авдеева, Э.Ф.Старых, Е.Г.Нейман, Н.Л. [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – №5. – С. 79-82.
- 39 Здравоохранение в России: статистический сборник.- М., 2015.- 19 с.
- 40 Зорников, Д.Л. Основы противoinфекционной иммунологии / Д.Л. Зорников, Литусов Н.В. – Екатеринбург, 2016. – 34 с.
- 41 Изучение закономерностей иммунного ответа у детей при инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна-Барр / И.В. Астраханцева, М.В. Кувшинов, В.В. Краснов [и др.] // Поликлиника. – 2008. - № 6. - С. 24.
- 42 Иммунологические критерии нарушения ранней постнатальной адаптации у новорожденных, перенесших гипоксическое воздействие / Е.Ю. Скаряднова, Г.Н. Чистякова, В.В.Ковалев [и др.] // Педиатрия. – 2009. - №7 (61). – С.18-24.
- 43 Иммунологические показатели пуповинной крови детей, родившихся от женщин с урогенитальной инфекцией / И.И. Ремизова, Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева [и др.]// Медицинская иммунология. – 2015. – №3. – С. 271-278.
- 44 Иммунология: учебное пособие / Р.Койко, Д. Саншайн, Э. Бенджамини; пер. с англ. А.В. Камаева, А.Ю. Кузнецовой под ред. Н.Б. Серебряной. – М.: Издательский центр «Академия», 2008. – 368 с.
- 45 Казанцева, Е.В. Современные аспекты патогенеза, диагностики и тактики ведения беременных с синдромом задержки роста плода / Е.В. Казанцева, Н.В. Долгушина // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – №2. – С. 170-177.
- 46 Календари профилактических прививок Великобритании, Германии и Франции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2008. – №2. – С. 47-49.
- 47 Калманова, В.П. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В у пациентов с соматической и неврологической патологией / В.П. Калманова, М.П. Костинов, И.Л. Соловьева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. –

2005. – №2. – С. 35-38.
- 48 Камаева, Н.Г. Роль медицинских и социальных факторов в развитии костных осложнений при противотуберкулезной вакцинации / Н.Г. Камаева, Ю.П. Чугаев, Л.М. Гринберг // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 6. – С. 62-64.
- 49 Касимцева, О.В. Факторы риска заболевания туберкулезом органов дыхания у детей и подростков из очагов туберкулезной инфекции / О.В.Касимцева, Е.С.Овсянкина // 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 2005. – сС171.
- 50 Клевно, Н.И. Оценка эффективности противотуберкулезной вакцинации у детей, родившихся у женщин с ВИЧ-инфекцией / Н.И. Клевно, Т.А. Севостьянова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. - № 5. – С. 93-96.
- 51 Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных детей от матерей с гестозами / Т.Е. Рогалев, С.И. Кочмарева, Е.А. Цецунык [и др.]// Забайкальский медицинский вестник. – 2006. - № 4, - С. 12-14.
- 52 Клиническое значение показателей цитокинового статуса в оценке течения постнатальной адаптации детей с задержкой внутриутробного развития / Л.А. Бахмутова, М.В. Штепо, Е.В. Палкина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. - №4, – С. 183-187.
- 53 Ковтун, О.П. Перинатальные гипоксические поражения центральной нервной системы у детей / О.П. Ковтун, Н.Е.Громада // М-во здравоохранения и социального развития РФ, ГОУ ВПО Уральская гос. мед.акад. Екатеринбург, 2011.
- 54 Коляченко, Е.С. Современные представления об этиологии, факторах риска, патогенезе внутриутробного инфицирования плода. Сообщение 2. Значение недостаточности иммунологических механизмов защиты и факторов неспецифической резистентности матери и плода в патогенезе внутриутробного инфицирования плода / Е.С. Коляченко, А.В. Михайлов,

- Н.П. Чеснокова // Успехи современного естествознания. – 2003. – №11. – С. 26-30.
- 55 Корецкая, Н.М. Современные взгляды на вакцинацию БЦЖ / Н.М.Корецкая // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – №1. – С. 3-8.
- 56 Корлюк, А.М. Когда появится новая туберкулезная вакцина / А.М. Корлюк, Л.А. Зазимко, С.В. Петровский // Журнал микробиологии. – 2015. – №1. – С. 86-94.
- 57 Костина, З.И. Эпидемиология и профилактика туберкулеза / З.И. Костина, Ю.П. Рыкушин. – Л.: Медицина, 1983. – 168 с.
- 58 Крамарев, С.А. Универсальная массовая вакцинация детей раннего возраста - стратегия выбора в профилактике гепатита В / С.А.Крамарев // Здоровье ребенка. – 2010. – №4. – С. 111-114.
- 59 Краснопрошина, Л.И. Роль иммунодефицитов в развитии осложнений при вакцинации детей БЦЖ-вакциной / Л.И. Краснопрошина, Т.А. Севастьянова, В.А. Аксенова // Журнал микробиологии. – 2013. – №6. – С. 50-55.
- 60 Крастелёва, И.М. Роль маркеров системного воспаления в прогнозировании реализации и течения внутриутробного инфицирования / И.М. Крастелёва, Ю.А. Устинович, Г.А. Шишко // Охрана материнства и детства. – 2012. – №1. – С. 94-97.
- 61 Леви, Д.Т. Вакцинопрофилактика туберкулеза / Д.Т. Леви, Н.В. Александрова // БИОпрепараты. – 2015. – №2. – С. 4-8.
- 62 Леви, Д.Т. Клинико-иммунологическая оценка состояния здоровья детей в период проведения вакцинации против туберкулеза / Д.Т. Леви, А.С. Позднякова // Российский педиатрический журнал. – 2010. – №4. – С. 29-30.
- 63 Левитина, Е.В. Мембранные и иммунологические аспекты перинатального поражения нервной системы у новорожденных детей / Е.В.Левитина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №12. – С. 36-37.

- 64 Майлян, Э.А. Введение в клиническую иммунологию, клинико-лабораторная оценка иммунного статуса / Э.А.Майлян // Медико-социальные проблемы семьи. – 2014. – №1. – С. 115-121.
- 65 Маисеенко, Д.А. Клиническая характеристика новорожденных детей от матерей больных туберкулезом легких / Д.А. Маисеенко, А.Т. Егорова, К.А. Виноградов // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – №4. – С. 70-74.
- 66 Малыгина, О.Г. Влияние антибиотиков на формирование микробиоценоза у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / О.Г. Малыгина, Т.А. Бажукова // Журнал микробиологии. – 2014. – №1. – С. 61-65.
- 67 Мац, А.Н. Врачам об антипрививочном движении и его вымыслах в СМИ / А.Н.Мац // Педиатрическая фармакология. – 2009. – №6. – С. 26-30.
- 68 Медуницын, Н.В. Вакцинология / Н.В.Медуницын. – М.: Триада-Х, 2004. – 448 с.
- 69 Медуницын, Н.В. Совершенствование подходов к вакцинопрофилактике / Н.В. Медуницын, Т.В. Яковлева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – №3. – С. 70-78.
- 70 Мейсер, А.Ф. Вакцинация БЦЖ и плановая туберкулиндиагностика у московских детей / А.Ф. Мейсер, Л.Б. Стахеева, О.К. Киселевич // Российский педиатрический журнал. – 2010 – №3. – С. 11-14.
- 71 Мейснер, А.Ф. Маркетинг как эффективный инструмент преодоления системных проблем в организации противотуберкулезной помощи детскому населению / А.Ф. Мейснер, С.А. Ростовцев, Л.Б. Стахеева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №6. – С. 7-13.
- 72 Микробиоциноз, иммунная система и наследственность / Д.А. Воеводин, Г.Н. Розанова, А.В. Поддубиков [и др.] // Журнал микробиологии. – 2017. – №2. – С. 116-126.
- 73 Мирлас, Е.М. Состояние плода и перинатальные исходы у матерей с

- хронической плацентарной недостаточностью / Е.М. Мирлас, Э.Н. Зарицкая, Е.В. Шульженко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2008. – №30. – С. 68-72.
- 74 Митинская, Л.А. Вакцинация БЦЖ (настоящее и будущее) / Л.А.Митинская // Проблемы туберкулеза. – 1995. – №3. – С. 54-59.
- 75 Молдобекова, Э.М. Анализ эффективности вакцинации против туберкулеза / Э.М.Молдобекова // Наука и новые технологии. – 2011. – №9. – С. 46-49.
- 76 Мониторинг новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом / Л.С. Логутова, В.А. Петрухин, И.И. Бочарова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – №2. – С. 89-94.
- 77 Морунова, А.А.Современные проблемы вакцинопрофилактики / А.А.Морунова // Педиатрия. – 1995. – №1. – С. 4-6.
- 78 Мухамедова, Х.Т. Особенности некоторых показателей клеточного иммунитета у новорожденных с перинатальными поражениями нервной системы и возможности его коррекции методом точечной фототерапии / Х.Т.Мухамедова // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – №3. – С. 84-86.
- 79 Назарова, С.И. Акушерские и перинатальные исходы при гестационном сахарном диабете / С.И.Назарова // Вестник Авиценны. – 2012. – №1. – С.72-78.
- 80 Нарушение календаря вакцинопрофилактики детей: взгляд врачей и родителей на проблему / Т.В. Куличенко, М.Н. Дымшиц, М.А. Лазарева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. - №3. – С. 330-334.
- 81 Национальный календарь профилактических прививок России: проблемы и пути их решения, результаты реализации в Саратовской области (обзор) / В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева, Е.В. Михайлова [и др.]// Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – №2. – С. 192-196.
- 82 Неонатология: национальное руководство /под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. -749с.

- 83 Новиков, П.Д. Принципы оценки иммунного статуса и диагностики иммунодефицитных болезней / П.Д. Новиков, Н.Ю. Коневалова, Н.Д. Титова // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2005. – №2. – С. 8-22.
- 84 Новикова, В.А. Современные представления об особенностях преждевременных родов / В.А. Новикова, Е.П.Черепяхин, Д.В. Томашевский // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - № 2. – с. 70-80.
- 85 Новорожденные высокого риска / под ред. В.И.Кулакова, Ю.И.Барашнева. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2006. – с. 528
- 86 Овсянкина Е.С. Проблемы иммунизации детей вакциной БЦЖ / Е.С. Овсянкина, Л.Б. Стахеева // 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 2005. – С. 183.
- 87 Овсянкина, Е.С. Актуальные проблемы противотуберкулезной помощи детям и подросткам / Е.С.Овсянкина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №1. – С. 3-4.
- 88 Овсянникова, Н.И. Перинатальные исходы у беременных с признаками внутриутробного инфицирования плода: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Н.И.Овсянникова. – М., 2012. – 25 с.
- 89 Онищенко, Г.Г. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко, Е.Б. Ежлова, А.А. Мельникова // Журнал микробиологии. – 2014. – №1. – С. 9-19.
- 90 Оптимизация иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекций / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.И. Попов [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – №3. – С. 14-20.
- 91 Опыт комбинированного применения вакцин у детей с органическим повреждением нервной системы / А.А.Голубкова, А.Н.Харитонов, И.Л.Кетова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2000. - Т. 79. № 5. - С. 11.

- 92 Осложнения после вакцинации против туберкулеза / Д.Т. Леви, Н.В. Александрова, Т.А. Севостьянова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №9. – С. 10-15.
- 93 Особенности изучения иммуногенности бактериальных вакцин в клинических исследованиях / В.Н. Икоев, Н.Ф. Никитюк, Ю.И. Обухов [и др.] // БИОпрепараты. – 2013. – №1. – С. 6-11.
- 94 Особенности клеточного иммунитета у новорожденных детей с внутриутробным инфицированием / Е.Л. Семикина, О.Ю. Сметанина, И.А. Беляева [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2013. – №2. – С. 16-20.
- 95 Особенности неонатального периода у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом / Е.Г. Нейман, Е.П. Шитьковская, Н.А. Ильенкова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – №4. – С. 75-78.
- 96 Особенности общего реактивного потенциала организма у детей раннего возраста при БЦЖ-лимфаденитах / А.И. Бобровицкая, Т.Ф. Голубова, В.В. Суходольская [и др.] // Актуальная инфектология. – 2014. – №4. – С. 59-63.
- 97 Особенности показателей иммунного статуса у новорожденных доношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями / Т.Б. Касохов, А.Н. Шляйхер, З.С. Мерденова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т.58. – № 3. – С. 98-101.
- 98 Отношение родителей к вакцинации детей и факторы, связанные с отказом от прививок / Е.А. Кригер, О.В. Самодова, Н.Л. Рогушина [и др.] // Педиатрия. – 2016. – №2. – С. 91-95.
- 99 Оценка влияния массовой вакцинации против гепатита В в Российской Федерации / В.В. Клушкина, Т.В. Кожанова, П.Г. Бажажина [и др.] // Журнал микробиологии. – 2012. – №5. – С. 42-48.
- 100 Оценка динамики численности забелевших туберкулезом в странах с наибольшим бременем туберкулеза / В.Б. Галкин, Г.С. Баласанянц, Е.М. Блиловский [и др.] // Сборник тезисов конгресса национальной ассоциации

- фтизиатров.- С-Пб., 2014. – С. 25-26.
- 101 Оценка отношения к иммунопрофилактике различных групп населения Российской Федерации / Н.И. Брико, А.Я. Миндлина, Р.В. Полибин, Н.П. [и др.] // Журнал микробиологии. – 2017. – №2. – С. 98-103.
- 102 Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы / Н.И. Брико, Ю.В. Лобзин, А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014.– №4. – С. 9-15.
- 103 Педиатрия: национальное руководство : в 2 т./ под ред. А.А.Баранова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- Т.2. –1024с.
- 104 Перспективы применения иммуноферментного анализа нейроспецифических антигенов в перинатальной неврологии / С.О. Рогаткин, Д.В. Блинов, Н.Н. Володин [и др.]// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – №4. – С. 8-14.
- 105 Петров, Р.В. Иммунология / Р.В.Петров. – М.: Медицина, 1987. – 416 с.
- 106 Подгаева, В.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и деятельность противотуберкулезной службы на Урале в 2016 году/ Под ред. д.м.н. С.Н. Скорнякова. Екатеринбург, 2017. - 422с.
- 107 Подгаева, В.А.Эпидемическая ситуация по туберкулезу и деятельность противотуберкулезной службы на Урале в 2011 году/ Под ред. д.м.н. С.Н. Скорнякова. Екатеринбург, 2012. - 365с.
- 108 Позднякова, А.С. Противотуберкулезная вакцинация детей на фоне врожденных иммунодефицитов / А.С.Позднякова // Российский педиатрический журнал. – 2010. – №6. – С. 115-121.
- 109 Позднякова, А.С. Туберкулез у детей и подростков: особенности заболевания, новые технологии диагностики и специфической профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед.наук / А.С.Позднякова. – М., 2011. – 25 с.
- 110 Поствакцинальные осложнения при введении вакцин БЦЖ и БЦЖ-М у детей г.Краснодар / Л.И. Жукова, Г.К. Рафеенко, Ж.К. Пустовая [и др.] //

- Журнал микробиологии. – 2014. – №4. – С. 68-71.
- 111 Правовые и этические основы информированного согласия на вакцинацию в России: необходимость изменения подхода / А.А. Баранов, Н.И. Брико, Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – №2. – С.116-130.
- 112 Причины несвоевременной вакцинации против гепатита В / Т.Н. Бучкова, Н.И. Зрячкин, К.А. Поляков [и др.] // Детские инфекции. – 2012. – № 3. – С. 36-38.
- 113 Проблемы детских инфекций на современном этапе / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, М.К. Бехтерева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2009. – №2. – С. 7-12.
- 114 Противотуберкулезная вакцинация БЦЖ: "за" и "против" / Ю.П. Чугаев, Д.Н. Голубев, Н.Г. Камаева [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – №1. – С. 90-97.
- 115 Противотуберкулезная вакцинация в современных условиях: значения и проблемы / В.А. Аксенова, Д.Т. Леви, Е.В. Фонина [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2008. – №2. – С. 40-47.
- 116 Протокол проведения профилактических прививок против гепатита В новорожденным и детям грудного возраста// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – №2. – С. 77-79.
- 117 Профилактика туберкулеза: современные подходы к разработке противотуберкулезных вакцин / М.А. Стукова, Н.В. Заболотных, Т.И. Виноградова [и др.] // Актуальные вопросы фтизиатрии, вестник РАМН. – 2012. – №11. – С. 45-51.
- 118 Репина, О.В. К вопросу заболеваемости туберкулезом контактных в семейно-квартирных очагах туберкулезной инфекции / О.В. Репина, С.Н.Скорняков, А.А.Голубкова // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2015. - № 1 (52). - С. 13-17.
- 119 Рыбкина, Н.Л. Современные тенденции состояния здоровья

- новорожденных / Н.Л.Рыбкина // Инновационные технологии в медицине. – 2015. – №4. – С. 93-98.
- 120 Санакоева, Л.П. Клинико-иммунологическая оценка БЦЖ-вакцинного процесса и формирования противотуберкулезного иммунитета (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед.наук / Л.П.Санакоева. – Пермь, 2007. – 46 с.
- 121 Санакоева, Л.П. Критерии оценки противотуберкулезного иммунитета у детей после вакцинации БЦЖ / Л.П. Санакоева, Л.А. Четвертных, Н.Н. Чекмарева // Пермский медицинский журнал. – 2011. – №1. – С. 35-43.
- 122 Сидорова, И.С. Внутриутробные инфекции / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. – М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2006. – 176 с.
- 123 Сидорова, И.С. Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных высокого риска по внутриутробному инфицированию / И.С. Сидорова, В.А. Алешкин, С.С. Афанасьев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – №6. – С. 10-16.
- 124 Симбирцев, А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма / А.С.Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С. 9-16.
- 125 Скрипченко, Н.В. Комментарии к статье Башмаковой Н.В., Литвиновой А.М., Кузнецовой О.А. "Вакцинация новорожденных в современных условиях: актуальность и безопасность" / Н.В. Скрипченко, Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – №1. – С. 99.
- 126 Смирнова, Г.И. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей / Г.И. Смирнова, Г.Р. Манкуте // Российский педиатрический журнал. – 2015. – №6. – С. 46-52.
- 127 Снегирева, И.И. Изучение роли первичных иммунодефицитных состояний у детей с БЦЖ-оститами / И.И. Снегирева, К.Э. Затолочина, Н.А.

- Озерецковский // БИОпрепараты. – 2015. – № 1.-С. 51-55.
- 128 Снегирева, И.И. Фармакоэпидемиологическое исследование БЦЖ-остита при вакцинопрофилактике туберкулеза у детей / И.И. Снегирева, К.Э. Затолочина, Б.К. Романов // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – №25. – С. 77-80.
- 129 Современные эпидемиологические особенности и состояние вакцинопрофилактики гепатита В в Российской Федерации / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, П.А. Хухлович [и др.] // Детские инфекции. – 2005. – №2. – С. 3-10.
- 130 Соколова, Е.И. Клиническая иммунология / Е.И.Соколова. – М.: Медицина, 1998. – 272 с.
- 131 Солондаев, В.К. Психологические факторы принятия решения о вакцинации / В.К. Солондаев, Е.В. Конева, Н.Л. Черная // Сибирский психологический журнал. – 2016. – №59. – С.125-136.
- 132 Состояние вилочковой железы и иммунного статуса у новорожденных с внутриутробной инфекцией / А.Н. Аксенов, И.И. Бочаров, Н.Ф. Башакин [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – №4. – С. 27-29.
- 133 Суворова, А.В Необычные реакции у новорожденных после вакцинации против гепатита В в алтайском крае / А.В.Суворова // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2006. – №1. – С.17-18.
- 134 Таточенко, В.К. Безопасность вакцинации: современные данные / В.К.Таточенко // Педиатрическая фармакология. – 2007. – №3 – С. 73-79.
- 135 Таточенко, В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей / В.К.Таточенко // Педиатрическая фармакология. – 2013. – №4. – С. 1-8.
- 136 Таточенко, В.К. Достижения и перспективы иммунопрофилактики в России в 21 веке / В.К.Таточенко // Медицинский совет. – 2010. – №5-6. – С. 17-22.
- 137 Титова, Н.Д. Развитие системы иммунитета плода, новорожденного и детей раннего возраста / Н.Д.Титова // Иммунология, аллергология,

- инфектология. – 2007. – №4. – С. 38-46.
- 138 Туберкулез в Российской Федерации в 2011 году : аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2013.- 280 с.
- 139 Учайкин В.Ф. Руководство по клинической вакцинологии / В.Ф.Учайкин, О.В.Шамшева.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.- 592с.
- 140 Ушакова, Р.А. Современные аспекты формирования затяжной желтухи у новорожденных детей / Р.А. Ушакова, О.П. Ковтун // Вестник Уральской медицинской академии наук. – 2010. – №2. – С. 33-36.
- 141 Федеральные методические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей.- М., 2015.- 32 с.
- 142 Фельдблюм, И.В. Специфическая профилактика инфекционных заболеваний в медицинских организациях: проблемы и пути решения / И.В.Фельдблюм // Медицинский альманах. – 2015. – №5. – С. 31-35.
- 143 Харит, С.М. Структура заболеваний поствакцинального периода (анализ наблюдений за 40 лет) / С.М. Харит, Т.В. Черняева, Е.А. Лакоткина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – №2. – С. 64-69.
- 144 Цитокиновый статус новорожденных с перинатальным поражением ЦНС / Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. - №4. – с. 182-183.
- 145 Чебыкина, Т.В. Важность партнерских взаимоотношений между врачом и пациентом при вакцинации / Т.В. Чебыкина, О.П. Ковтун, О.Ю. Аверьянов // Правовые вопросы в здравоохранении. - 2013. - № 8. - С. 82-87.
- 146 Черный, В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики /В.И. Черный, А.Н. Нестеренко // Внутренняя медицина. – 2007. – №3. – С. 17-26.
- 147 Чистякова, Г.Н. Иммунологические особенности периода ранней постнатальной адаптации новорожденных от женщин с патологически протекающей беременностью / Г.Н.Чистякова // Мать и дитя в Кузбассе. –

2005. – №3. – С.17-21.
- 148 Чистякова, Г.Н. Особенности иммунной системы детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом / Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева, В.А. Ляпунов, Л.С. Устьянцева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – №2 – С. 42-48.
- 149 Чистякова, Г.Н. Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией / Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – №2. – С. 66-70.
- 150 Шамшева, О.В. Клиническая вакцинология / О.В. Шамшиева, В.Ф. Учайкин, Н.В. Медуницын. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 576 с.
- 151 Шаханина, И.Л. Концепция определения экономической эффективности вакцинопрофилактики / И.Л. Шаханина, А.А. Ясинский // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – №4. – С. 74-80.
- 152 Шелкова, Е.С. Эпидемия туберкулеза. Пути решения / Е.С. Шелкова, Е.В. Карпова // Медицинский алфавит. – 2016. - № 6. - С.23-29.
- 153 Шурыгин, А.А. Характеристика осложнений после иммунизации БЦЖ в Пермском крае / А.А. Шурыгин, Н.А. Бармина // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – №3. – С. 36-42.
- 154 Эпидемиологическая характеристика и иммунологические аспекты инфекционной перинатальной патологии / Т.И. Долгих, М.В. Шелев, Ю.И. Тирская [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2012. - №3. – С. 651-656.
- 155 Эффективность подкожного и орального введения вакцины БЦЖ новорожденным и взрослым мышам для защиты против туберкулезной инфекции / Э.И. Рубакова, Т.К. Кондратьева, М.А. Капина [и др.]// Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №4. – С. 54-59.
- 156 Ющук, Н.Д. Антибиотики и противoinфекционный иммунитет / Н.Д. Ющук, И.П. Балмасова, В.Н. Царева. – М.: Практическая медицина, 2012. – 232 с.

- 157 Якорнова, Г.В. Клинико-иммунологические критерии адаптации доношенных новорожденных детей, родившихся от женщин с гестозом: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Г.В.Якорнова. – Екатеринбург, 2006. – 26 с.
- 158 Ярилин, А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии /А.А. Ярилин //Иммунология.-1997.- № 5.-С.7-14.
- 159 Яцык, Г.В. Характеристика гуморального иммунитета у здоровых новорожденных детей / Г.В.Яцык // Педиатрия. – 1996. – № 1. – С. 6-8.
- 160 Abebe, F. Is interferon-gamma the right marker for bacille Calmette–Guérin-induced immune protection? The missing link in our understanding of tuberculosis immunology // Clin. Exp. Immunol. – 2012. – Vol. 169, №3. –P. 213-219.
- 161 A study of immunoprophylaxis failure and risk factors of hepatitis B virus mother-to-infant transmission / L. Zhang, X. Gui, B. Wang [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2014. – Vol. 173, № 9. – P. 1161-1168.
- 162 Adverse events following immunisation with bacille Calmette-Guérin vaccination: baseline data to inform monitoring in Australia following introduction of new unregistered BCG vaccine / A.J. Hendry, A. Dey, F.H. Beard [et al.] // Commun. Dis Intell.Q. Rep. – 2016. – Vol. 40, №4. – P. 470-474.
- 163 Adverse reactions to Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis in Iranian children / S. Mahmoudi, S. Khaheshi, B. Pourakbari [et al.] // Clin. Exp. Vaccine Res. – 2015. – Vol. 4, №2. – P.195-199.
- 164 Adverse reactions to the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine in new-born infants-an evaluation of the Danish strain 1331 SSI in a randomized clinical trial / T.N. Nissen, N.M. Birk, J. Kjargaard [et al.] // Vaccine. – 2016. – Vol. 34, № 22. – P. 2477-2482.
- 165 American College of Obstetricians and Gynecologist. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 118.P. 751.

- 166 Bacille Calmette-Guérin Osteomyelitis / M. Gharehdaghi, M. Hassani, E. Ghodsi [et al.] // Arch. Bone Jt. Surg. – 2015. – Vol. 3, Iss. № 4. – P. 291-295.
- 167 BCG vaccination at birth and early childhood hospitalisation: a randomised clinical multicentre trial / L.G. Stensballe, S. Sorup, P. Aaby [et al.] // Arch. Dis Child. – 2017. – Vol. 102, № 3. – P. 224-231.
- 168 BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies/ B.E. Marciano, C.Y. Huang, G. Joshi [et al.] // J. AllergyClin. Immunol. – 2014. – Vol. 133, № 4. – P. 1134-1141.
- 169 Bellini, I. Clinical and economic impact of a specific BCG vaccination program implemented in Prato, central Italy, involving foreign newborns on hospitalizations / I. Bellini, A. Nastasi, S. Boccalini // Hum .Vaccin Immunother. – 2016. – Vol. 12, №9. – P. 2383-2390.
- 170 Bot, A. Genetic immunization of neonates / A. Bot, C. Bona // Microbes Infect. – 2002. –Vol. 4, №4. – P. 511-520.
- 171 Delaying BCG vaccination from birth to 10 weeks of age may result in an enhanced memory CD4 T cell response / M.N. Benjamin, B. Abel , M. Bowmaker [et al.] // Vaccine. – 2009. – Vol. 27, №40. – P. 5488-5495.
- 172 Demirjian,A. Safety and Efficacy of Neonatal Vaccination / A. Demirjian, O. Levy //Eur.J.Immunol. – 2009. – Vol. 39, № 1. – P. 36-46.
- 173 Desiree, L.A.Do Antenatal Parasite Infections Devalue Childhood Vaccination? / L.A. Desiree, I. Malhotra, C.H. King // PLoSNegl. Trop. Dis. – 2009. – Vol. 3, №5. – P. 442.
- 174 Effects of hepatitis B immunization on prevention of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and on the immune response of infants towards hepatitis B vaccine / L. Zhang, X.E. Gui, C. Teter [et al.] // Vaccine. – 2014. – Vol. 32, № 46. – P. 6091-6097.
- 175 Hapo Study Cooperative research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes // N Eng J Med. 2008. Vol. 358 (19). P. 1991.

- 176 Interleukin-10 gene promoter region polymorphisms are not associated with BCG osteitis in vaccinated infants / L. Poyhjonen, J. Terasjarvi, K. Nuolivirta [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2015. – Vol. 19, № 10. – P. 1158-1162.
- 177 Italian Pediatric TB Study Group. Recommendations for pediatric tuberculosis vaccination in Italy / C. Montagnani, S. Esposito, L. Galli [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2016. – Vol. 12, №3. – P. 644-50.
- 178 Kwon,S.Y. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection / S.Y. Kwon, C.H. Lee // *Korean. J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 87-95.
- 179 Levy, P.V. Developmental biology of the innate immune response:implications for neonatal and infant vaccine development // *Pediatr. Res.* – 2009. – Vol. 65, №5. – P. 98-105.
- 180 Liao, X. Strategy vaccination against Hepatitis B in China/ X. Liao, L. Zhenglun // *Hum.Vaccin.Immunother.*–2015. – Vol. 11, № 6. – P. 1534-1539.
- 181 Monteiro-Maia, R. Oral bacillus Calmette-Guérin vaccine against tuberculosis: why not? / R. Monteiro-Maia, R. Teixeira de Pinho // *Mem Inst. Oswaldo Cruz.* –2014. –Vol. 109, № 6. –P. 838–845.
- 182 Nelson, N.P. Prevention of Perinatal Hepatitis B Virus Transmission / N.P. Nelson, D.J. Jamieson, T.V.Murphy // *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* – 2014. – Vol. 3, №1. – P. 7-12.
- 183 Potential role for interferon- γ release assays in tuberculosis screening in a remote Canadian community: a case series / W. Kwong, T. Krahn, A. Cleland [et al.] // *CMAJ Open.* – 2016. – Vol. 4, № 3. – P. 535-537.
- 184 Protective effect of hepatitis B vaccine combined with two-dose hepatitis B immunoglobulin on infants born to HBsAg-positive mothers / H. Zou, Y. Chen, Z. Duan [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 10. – P. 267-348.
- 185 Role of innate immunity in neonatal infection / A.G. Cuenca, J.L. Wynn, L.L. Moldawer [et al.]// *Am J Perinatol.* – 2013. –Vol. 30, № 2. –P.105-112.
- 186 Schillie, S.F. Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: a review / S.F. Schillie, T.V. Murphy // *Vaccine.* – 2013. –

- Vol. 31, № 21. – P. 2506-2516.
- 187 Surface activation markers of T lymphocytes: role in the detection of infection in neonates / S. Hodge, G. Hodge, R. Flower [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – Vol. 113, № 1. – P. 33-38.
- 188 The effect of bacille Calmette-Guérin vaccination at birth on immune response in China / Y. Pang, W. Kang, A. Zhao [et al.] // *Vaccine.* – 2015. – Vol. 33, № 1. – P. 209-213.
- 189 The impact of HIV exposure and maternal *Mycobacterium tuberculosis* infection on infant immune responses to bacille Calmette-Guérin vaccination / C.E. Jones, A.C. Hesselning, N.G. Tena-Coki [et al.] // *AIDS.* – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 155-165.
- 190 Vaccination coverage and socioeconomic determinants of BCG vaccination in children before 3 months: Results of the Elfe cohort study, 2011 / J.P. Guthmann, M. Ragot, M.B. Boutieb [et al.] // *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* – 2016. – Vol. 64, №4. – P. 271-280.
- 191 Whitworth Effects of maternal and infant co-infections, and of maternal immunisation, on the infant response to BCG and tetanus immunisation / A.M. Elliott, P.A. Mawa, E.L. Webb [et al.] // *Vaccine.* – 2010. – Vol.29, №2. – P. 247-255.

Приложение А

АНКЕТА

Здравствуйте! Оставьте информацию о себе:

1. Ваше имя _____, образование высшее/среднее/нет, только школа (подчеркнуть)
2. Родившийся малыш в Вашей семье 1-й, 2-й, 3-й, 4-й _____ (подчеркнуть/написать)
3. Если Вы согласны дать информацию и побеседовать с врачом ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ по вопросам вакцинации Вашего ребенка через 12 месяцев, то оставьте телефон, по которому с Вами можно будет связаться _____
4. Удобно ли Вам будет подъехать в ФГБУ «НИИ ОММ» через месяц после выписки из роддома для обследования иммунитета Вашего ребенка (бесплатно):
-да; -нет.

Выберите один или несколько ответов:

5. Считаете ли Вы, что вакцинация – это эффективный метод профилактики инфекций?
-да; -нет; -не знаю.
6. В роддоме Вашему ребенку проведена прививка против:
- вирусного гепатита В; - туберкулеза вакциной БЦЖ; - туберкулеза вакциной БЦЖ-М;
7. Если какая либо прививка или прививки не проведены в роддоме, то по каким причинам?
- Я отказалась от прививок в роддоме;
- по медицинским показаниям;
- боюсь побочных эффектов и поствакцинальных осложнений;
- собственный негативный опыт прививок;
- не привитые дети более здоровые;
- Я, мать, также не привита;
- скепсис по отношению к фармацевтической промышленности;
- хочу сделать прививки позже;
- религиозные соображения;
- недоверие к медперсоналу в правильном выполнении вакцинации.
8. Откуда Вы получали информацию о необходимости вакцинации, возможных поствакцинальных реакциях и осложнениях?
- от педиатра;
- от другого врача/медперсонала;
- от знакомых и родственников;
- из интернета;
- из СМИ.

Дата заполнения анкеты _____

Спасибо!

Желаем здоровья Вам и Вашему малышу!

Приложение Б
Анкетирование по телефону через 12 мес.

<u>Если профилактическая прививка против туберкулеза проведена в роддоме:</u>	
1. На месте вакцинации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М сформировался рубчик? Размер?	
2. Имеются ли какие либо аллергические реакции у Вашего ребенка? На что отмечается реакция? С какого возраста?	
3. Сколько раз на первом году жизни ребенок болел какими-либо инфекционными заболеваниями? Какими?	
4. Какие прививки еще сделаны к 12 месяцам? Были ли какие либо осложнения или реакции на проведенные прививки?	
<u>Если прививки против туберкулеза не была сделана в роддоме:</u>	
1. В каком возрасте Ваш ребенок был привит против туберкулёза?	
2. На месте вакцинации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М сформировался рубчик? Размер?	
3. Имеются ли какие либо аллергические реакции у Вашего ребенка и на что? С какого возраста?	
4. Сколько раз на первом году жизни ребенок болел какими-либо инфекционными заболеваниями? Какими?	
5. Какие прививки еще сделаны к 12 месяцам? Были ли какие либо осложнения или реакции на проведенные прививки?	

Приложение В**АНКЕТА (через 1 мес.)**

1. Ваше имя _____

2. Дата рождения Вашего малыша _____

Ответьте, пожалуйста, на несколько вопросов.

3. В роддоме Вашему ребенку проведена прививка против:

- вирусного гепатита В;
- туберкулеза вакциной БЦЖ;
- туберкулеза вакциной БЦЖ-М;
- я отказалась от прививок в роддоме.

4. Имелись ли какие либо осложнения после прививок сделанных в роддоме?

- да;
- нет.

5. Если прививки не были проведены в роддоме, проводились ли они по месту жительства?

- да, против вирусного гепатита В (1-ая, 2-ая);
- да, против туберкулёза (БЦЖ/БЦЖ-М);
- нет, хочу начать вакцинацию на _____ месяце,
- нет, я категорически отказываюсь от прививок.

6. Отмечались ли какие либо аллергические реакции у Вашего ребенка в первый месяц жизни?

- да,
- нет.

Дата заполнения анкеты _____

Мы благодарим Вас за то, что Вы смогли подъехать для обследования.

Желаем здоровья Вам и Вашему малышу!