

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.ГОРЬКОГО

На правах рукописи

Климанский Руслан Петрович

УДК: 616.3-007:616.9-022.6]-053.34-085

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, АССОЦИИРОВАННЫМИ С
ПЕРСИСТИРУЮЩИМИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

14.01.09. - детская хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Весёлый Сергей Владимирович

Лиман - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Этиология и патогенез врожденных пороков развития органов желудочно-кишечного тракта у детей.....	13
1.2. Пренатальная диагностика, лечение и реабилитация врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей.....	18
1.3. Инфекционные процессы, вызванные персистирующими внутриклеточными возбудителями, и их влияние на клиническое течение врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Общая характеристика наблюдавшихся пациентов.....	39
2.2. Методы исследования.....	45
2.3. Статистическая обработка полученных результатов.....	55
ГЛАВА 3. ИНФИЦИРОВАННОСТЬ ПЕРСИСТИРУЮЩИМИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА.....	59
3.1. Клинические наблюдения по изучению течения врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей.....	59
3.2. Инфицированность пациентов с пороками развития кишечной трубки персистирующими внутриклеточными возбудителями.	68
3.3. Активная (репликативная) стадия инфекции, обусловленной персистирующими внутриклеточными возбудителями, у детей с пороками развития желудочно-кишечного тракта.....	73
3.4. Цитокиновый статус детей с врожденными пороками развития	

желудочно-кишечного тракта	75
ГЛАВА 4. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩИМИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ.....	80
ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ПЕРСИСТИРУЮЩИМИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ.....	94
5.1. Особенности хирургического лечение детей с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта	94
5.2. Особенности консервативного лечения детей с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с персистирующими внутриклеточными возбудителями.....	110
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ	126
ВЫВОДЫ.....	143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	146
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	147

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АП - атрезия пищевода

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВОПК - врожденная обструктивная патология кишечника

ВПР - врожденный порок развития

ВУИ - внутриутробная инфекция

ГЭР - гастроэзофагиальный рефлюкс

ДН - дыхательная недостаточность

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПК - двенадцатиперстная кишка

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИА - индекс avidности

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИК - ингибирующая концентрация

ИНФ - интерферон

ИФА - иммуноферментный анализ

МКСБ - медицинская карта стационарного больного

НК - недостаточность кровообращения

ОДКБ - Областная детская клиническая больница

ОПН - отделение патологии новорожденных

ПВВ - персистирующий внутриклеточный возбудитель

ПВИ - персистирующая внутриклеточная инфекция

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РНК - рибонуклеиновая кислота

ТПС - трахеопищеводный свищ

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФНО - фактор некроза опухоли

ЦНС - центральная нервная система

AV-канал - атриовентрикулярный канал

Ch.tr. - Chlamydia Trachomatis

CMV - Cytomegalovirus

EBV - Epstein-Barr Virus

F_iO_2 - фракционная концентрация кислорода в дыхательной системе

HSV-1,2 - Herpes Simplex Virus 1,2

IgG - иммуноглобулины класса G

IgM - иммуноглобулины класса M

IL - интерлейкин

IMV - принудительная перемежающаяся вентиляция

PEEP - положительное давление в конце вдоха

TORCH - Toxoplasmosis, Others, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus

Tox.g. - Toxoplasma gondii

P_aO_2 - парциальное давление кислорода

P_aCO_2 - парциальное давление углекислого газа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Одной из основных проблем детской хирургии, хирургии новорожденных в частности, остается лечение врожденных пороков развития (ВПР), которые являются причиной младенческой смертности в 70% случаев [49]. В детской хирургической практике наблюдается не только рост заболеваемости по отдельным нозологическим единицам, но и усугубляется тяжесть их течения. Это, прежде всего, проявляется увеличением количества случаев врожденных пороков развития, прогрессивным ростом хронических воспалительных заболеваний бронхо-легочной, желудочно-кишечной и урогенитальной систем.

Число новорожденных с врожденными пороками развития из группы риска по внутриутробной инфекции, специфической для неонатального периода, из года в год растет. Особенно остро проблема внутриутробного инфицирования касается детей, родившихся от матерей из группы высокого риска по внутриутробному инфицированию TORCH-инфекциями плода, и с отягощенным акушерским анамнезом [45]. Эта патология, по данным различных авторов, занимает четвертое место в структуре врожденных пороков развития у данного контингента новорожденных, частота их колеблется в регионах Украины в пределах 8,4-9,7 на 10 000 новорожденных [34, 202]. Данная патология занимает значительное место в структуре смертности новорожденных: 5,81% детей с дефектами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) погибают в течение суток, в течение недели - 19,7%, в течение первого месяца жизни - 9,3%, что свидетельствует о социальной значимости и тяжести данной патологии [11]. Общая летальность среди детей с врожденными пороками ЖКТ, по данным различных источников, составляет от 16,3% до 60% [127, 142]. В последние годы большинство пороков развития ЖКТ успешно корригируются в неонатальном периоде. При этом эффективность реконструктивных хирургических операций зависит от ранней диагностики, адекватной предоперационной подготовки и своевременной транспортировки младенца в хирургический стационар. Согласно данным литературы, существует значительный контингент больных (35%), хирургическая патология у которых

заподозрена с опозданием, что является основной причиной высокой смертности [97].

Среди многих тератогенных факторов, которые могут быть причиной врожденных пороков развития, в том числе и ЖКТ, в последние годы очень широко обсуждается значение персистирующих внутриклеточных возбудителей в связи с их тропностью к эмбриональной ткани в антенатальном периоде. Патогенное действие возбудителей персистирующих внутриклеточных инфекций, начавшееся в антенатальном периоде, может продолжаться и после рождения ребенка и принимать участие в формировании иммунного дисбаланса. Это может служить причиной частых, рецидивирующих инфекций дыхательных путей, мочевыделительной системы и т.д., что усложняет течение врожденных пороков ЖКТ, является причиной послеоперационных осложнений и летальных исходов [43].

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в рамках НИР кафедры хирургии № 1 и детской хирургии ДонНМУ имени М. Горького "Оптимизация комплексного лечения врожденных аномалий развития и приобретенной хирургической патологии у детей" (№ 0116U004051 государственной регистрации).

Цель исследования

Улучшить результаты лечения новорожденных детей с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с персистирующими внутриклеточными возбудителями, путем усовершенствования схемы дооперационных и послеоперационных лечебно-реабилитационных мероприятий.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения врожденных пороков развития ЖКТ, ассоциированных с персистирующими внутриклеточными возбудителями.

2. Определить уровень инфицированности возбудителями TORCH-инфекций Herpes Simplex Virus 1,2 типа (HSV-1,2), Cytomegalovirus (CMV),

Epstein-Barr Virus (EBV), Chlamydia trachomatis (Ch.tr.), Toxoplasma gondii (Tox.g.) у детей с врожденными пороками ЖКТ, требующими хирургической коррекции.

3. Установить степень активности инфекционного процесса и иммунного дисбаланса, вызванного персистирующими внутриклеточными возбудителями (Herpes Simplex Virus 1,2 типа, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, Chlamydia trachomatis, Toxoplasma gondii) на момент выполнения оперативного вмешательства.

4. Систематизировать выявленные морфологические изменения в интраоперационных биоптатах тканей из зон поражения ЖКТ у детей с ВПР на фоне инфекционного процесса.

5. Изучить влияние TORCH-инфекций на развитие осложнений в послеоперационном периоде у детей с врожденными пороками развития ЖКТ.

6. На основе этиопатогенетического подхода усовершенствовать схемы дооперационных и послеоперационных лечебно-реабилитационных мероприятий при TORCH-инфекциях у детей с врожденными пороками развития ЖКТ.

7. Изучить эффективность предложенной этиопатогенетической терапии TORCH-инфекций у детей с врожденными пороками развития ЖКТ.

Объект исследования

Персистирующие внутриклеточные инфекции у детей с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта.

Предмет исследования

Клиническое течение врожденных пороков развития ЖКТ; определение наличия, частоты, вида и степени активности возбудителей TORCH-инфекций на основе молекулярно-биологических и серологических методов исследования; оценка интерлейкинового и интерферонового статуса в динамике; характер поражения тканей кишечной трубки в соответствии с данными гистологического исследования интраоперационных биоптатов; эффективность и влияние лечебно-реабилитационных мероприятий на развитие осложнений в послеоперационном периоде.

Методы исследования

Общеклинические, лабораторные, инструментальные, серологические, молекулярно-биологические, морфологические, статистические.

Научная новизна полученных результатов

Впервые, на основании молекулярно-биологических и серологических методов исследования, была определена распространенность инфицированности TORCH-инфекциями у детей с врожденными пороками развития ЖКТ, которая составила 49,4%.

Изучена степень активности инфекционного процесса, по данным которой у 24,7% обследованных пациентов констатирована активная стадия и у 24,7% - латентная стадия инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями.

Изучен видовой состав и частота встречаемости возбудителей TORCH-инфекций. Наиболее часто встречались CMV (59,2% обследованных) и HSV-1, 2 (30,9%), Ch.tr. и EBV диагностированы в 16,7% и 11,9% случаев соответственно.

Установлена достоверная связь между инфицированностью пациента персистирующими внутриклеточными возбудителями и наличием врожденного порока ЖКТ - десятикратное повышение вероятности развития врожденного порока ЖКТ у инфицированных плодов.

Впервые изучены особенности интерлейкинового и интерферонового статуса у детей с врожденными пороками ЖКТ, которые позволили установить повышение уровня провоспалительных интерлейкинов (IL 1, IL 2, IL 6), ФНО- α и ИНФ γ и снижение противовоспалительных интерлейкинов (IL 8, IL 10), ИНФ α , а также установить зависимость степени иммунного дисбаланса от активности инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями.

Проведенные нами гистологические исследования не выявили специфические морфологические изменения тканей, характерные для TORCH-инфекции. Отсутствие выраженных морфологических признаков воспалительного процесса тканей из зон поражения, а также общность морфологических

изменений в очаге атрезии на различных участках кишечной трубки, позволяет считать патологию индуцированного апоптоза основополагающим фактором в формировании атрезии.

Разработана и усовершенствована схема этиопатогенетического лечения TORCH-инфекций у детей с ВПР ЖКТ в периоперационном и реабилитационном периодах. Разработанная схема включает дифференцированный подход в зависимости от вида возбудителя и степени активности инфекционного процесса.

Практическое значение полученных результатов

Обоснована необходимость обследования детей с врожденными пороками развития ЖКТ на наличие инфицированности персистирующими внутриклеточными возбудителями из группы инфекций TORCH-комплекса с целью оптимизации лечебно-диагностических мероприятий.

Разработана схема дифференцированного подхода к этиопатогенетической терапии TORCH-инфекций у детей с врожденными пороками развития ЖКТ в дооперационном и послеоперационном периодах, что позволило снизить количество осложнений (с 40,9% до 29,4%), койко-дней (с 26,1 до 22,9) и летальных исходов (с 15,9% до 10,6%).

Теоретические положения и практические рекомендации диссертации включены в цикл лекций и практических занятий по детской хирургии для студентов и курсантов на кафедре хирургии и детской хирургии ДонНМУ имени М.Горького МОЗ Украины.

Личный вклад соискателя

Проведен самостоятельно анализ данных литературы по исследуемой проблеме, самостоятельно проведен информационно-патентный поиск. Автор самостоятельно провел анализ первичной медицинской документации, разработал план обследования больных и унифицированную индивидуальную карту обследования ребенка с врожденными пороками развития ЖКТ. Обследование и забор материала для обследования проводился самостоятельно автором и при участии врачей отделения. Самостоятельно проведен анализ результатов клинических, серологических, биохимических, инструментальных и

морфологических исследований. Принимал участие в оперативном лечении врожденных пороков развития ЖКТ у 43,95% больных в 2013-2014 гг.

Предложил усовершенствованную схему лечения в зависимости от вида возбудителя и стадии активности инфекционного процесса у данной группы пациентов и провел оценку ее эффективности.

Самостоятельно подготовил к публикации статьи, тезисы с данными собственных научных исследований. Интерпретация полученных результатов, научных положений и выводов проводилась совместно с научным руководителем.

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертации обсуждены на 76-ом международном медицинском конгрессе молодых ученых "Актуальные проблемы клинической, теоретической, профилактической медицины, стоматологии и фармации" (г. Донецк, 2014 г.); Всероссийской медико-биологической научной конференции молодых ученых "Фундаментальная наука и клиническая медицина" (XVII всероссийская конференция "Человек и его здоровье", г. Санкт-Петербург, 2014 г.); Всероссийской медико-биологической научной конференции молодых ученых "Фундаментальная наука и клиническая медицина" (XVIII Всероссийская конференция "Человек и его здоровье", г. Санкт-Петербург, 2015 г.); XXIII съезде хирургов Украины (г. Киев, 2015 г.); Научно-практической конференции с международным участием "Избранные вопросы медицинской и биологической информатики и кибернетики" (г. Киев, 2016 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ. Из них 6 - в специализированных периодических изданиях, утвержденных ДАК Украины и 1 - в зарубежном издании. В других журналах, научных сборниках докладов конференций опубликовано 6 работ. Получено 2 патента Украины на полезную модель.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 170 страницах машинописного текста. Основной текст размещен на 146 страницах и состоит из введения, обзора

литературы, раздела "материалы и методы исследования", трех разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Рукопись иллюстрирована 16 таблицами и 32 рисунками. Список использованной литературы включает 235 научные публикации (150 - кириллицей, 85 - латиницей).

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология и патогенез врожденных пороков развития органов желудочно-кишечного тракта у детей.

В большинстве ведущих стран мира врожденные пороки развития относятся к числу наиболее часто встречающихся заболеваний у новорожденных и детей первого года жизни. В структуре перинатальной и младенческой смертности в развитых странах Европы и Америки врожденные пороки развития выходят на первое место [40, 202]. Считается, что в 40-50% случаев детям с аномалиями развития может быть сохранена жизнь при условии своевременной диагностики и ранней хирургической коррекции порока [75]. Среди врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта, передней брюшной стенки и диафрагмы примерно одна треть случаев сопровождается кишечной непроходимостью в первые часы и дни жизни, что требует неотложного хирургического вмешательства и сопровождается летальным исходом до 80% случаев [11, 12, 18, 34, 141].

Врожденная хирургическая патология у детей занимает 3 место в структуре причин детской инвалидности. В 2001-2002 годах ВПР переместились уже на 2 место после болезней нервной системы и составили 37,2% и 36,7% соответственно на 10 тыс. новорожденных. Количество детей-инвалидов с врожденными пороками развития, по данным некоторых авторов, составляет 19,2% от общего количества детей-инвалидов [11, 20, 34].

В структуре врожденных аномалий развития доля патологии ЖКТ составляет от 21,7% до 25% и занимает 4-е место. Частота их колеблется в различных регионах Украины в пределах 8,4-9,7 на 10 000 новорожденных [26, 76, 184]. Эти заболевания занимают значительное место в структуре смертности новорожденных: 5,81% детей с пороками ЖКТ погибают в течение суток, в течение недели - 19,7%, в течение первого месяца жизни - 9,3%, что свидетельствует о социальной значимости и тяжести данной патологии [97, 127].

Высокий уровень летальности у детей с ВПР ЖКТ зачастую обусловлен как хромосомной патологией, множественными пороками развития, так и сопутствующими соматическими заболеваниями, что нередко определяет исход и успех хирургической коррекции порока [98, 167].

Причины возникновения ВПР многообразны, трудно выявляемы и могут быть обусловлены генетическими, инфекционными, экологическими факторами или иметь многофакторную природу [33, 45]. Среди них различные авторы выделяют: хромосомные мутации - до 20%, тератогенное воздействие внешней среды - 10%, более 50% относятся к полиэтиологическому происхождению - совместному действию экзогенных и наследственных факторов, включающих медико-социальные и медико-биологические факторы [46, 115, 191, 206].

Большинство авторов разделяют причины врожденных пороков развития на экзогенные и эндогенные. Группу экзогенных причин составляют физические, химические и биологические факторы. К эндогенным причинам принято относить изменения наследственных структур (мутации), эндокринные заболевания матери, биологическую неполноценность половых клеток, возраст родителей и т.д. [5, 33, 43, 45, 87].

Исследования, проведенные Барановым В.С. и соавт. (2012), свидетельствуют об особой чувствительности репродуктивной системы женского организма к воздействию неблагоприятных факторов различной природы [101]. Наиболее важным аспектом формирования ВПР сегодня принято считать время начала и интенсивность воздействия, а не сам фактор. Пороки развития могут возникать в любой фазе эмбрионального развития, при этом тяжесть поражения будет тем выше, чем раньше произойдет воздействие тератогенного фактора на эмбрион [158, 173].

Профессиональные вредности у родителей, по мнению многих авторов, являются наиболее значимым фактором риска возникновения ВПР. Из общего числа родивших детей с ВПР, контакт с тератогенными факторами имели 25-38% женщин до беременности и 33-40% во время беременности. Наряду с этим, влияние производственных факторов и параметров микроклимата на

формирование врожденной патологии остается недостаточно изученным [8, 148, 159, 160].

Среди медико-биологических факторов риска выделяют возраст матери во время беременности. Так, по данным разных авторов, материнство в зрелом возрасте повышает риск рождения детей с пороками центральной нервной системы и синдромом Дауна, раннее материнство, в возрасте до 20 лет, повышает частоту рождения детей с пороками опорно-двигательного аппарата и дыхательной системы [101, 171, 211, 226].

Многочисленными исследованиями доказано, что наличие у матери таких заболеваний как корь, краснуха, сифилис, сахарный диабет и СПИД, является наиболее распространенной причиной формирования ВПР [101, 171, 211]. Frizzera D.C. et al. (2014) доказали наличие прямой связи между инфекционным заболеванием у матери и частотой формирования таких врожденных пороков, как гастрошизис, омфалоцеле, тонкокишечная атрезия и атрезия прямой кишки [198].

Существенное значение в увеличении распространенности ВПР имеет бесконтрольное применение антибиотиков, гормональных препаратов, пищевых добавок. Доказан тератогенный эффект некоторых лекарственных средств: антиметаболитов (аминоптерин, 6-меркаптопурин), алкилирующих соединений (допамин, циклофосфан, тиофосфамид) и противоопухолевых антибиотиков (актиномицин, сарколизин и др.) [32, 153, 158].

Внутриутробные инфекции (ВУИ) как биологический тератогенный фактор являются актуальной проблемой современной неонатологии и тератологии [21, 135, 179].

Единого мнения по поводу возникновения атрезии пищевода (АП) не существует. Пищевод и трахея возникают из одного зачатка - головного конца передней кишки. Разделение их происходит на 4-5-й неделе эмбриогенеза. При несоответствии направления и скорости роста пищевода и трахеи возможно возникновение атрезии пищевода. Прерывание по тем или иным причинам процесса разделения пищевода и трахеи ведет к образованию трахеопищеводного свища (ТПС) [7, 107, 114, 220, 223].

Smith E.I. (1957) установил, что "латеральные пищеводные борозды" могут развиваться дорсально, что и приводит к образованию АП. Grunewald P.A. et al. (1940) считают, что причиной возникновения АП является первоначально (до АП) сформировавшийся ТПС. Теория наружного давления на пищевод aberrантных сосудов или каких-либо иных образований практически опровергнута. Механизм возникновения АП, установленный Smith E.I. (1957), считается в настоящее время наиболее вероятным и принимается большинством исследователей. Этиология трахеопищеводных аномалий до сих пор достоверно неизвестна [7, 107, 114, 220, 223].

Процессы, происходящие в эмбриогенезе и ведущие к возникновению дуоденальной, тонкокишечной и толстокишечной атрезии в настоящее время достаточно хорошо раскрыты. Первое большое изменение дифференциации двенадцатиперстной кишки (ДПК), гепатобилиарной зоны и поджелудочной железы происходит около 3-й недели внутриутробного развития, когда в месте соединения передней и средней кишки образуются закладки желчных путей и поджелудочной железы. ДПК в это время представляет собой скопление эпителия, подвергающегося вакуолизации, за которой следует реканализация и восстановление просвета кишечной трубки на 3-4-й неделе нормального развития. По теории Tardler J.I. (1900), нарушения реканализации среднего отдела ДПК могут приводить к врожденной обструкции просвета и нередко - к сочетанному неправильному развитию закладки поджелудочной железы и терминальной части желчных путей [7, 107, 114, 220, 223].

Патологические процессы у плода и новорожденного ребенка имеют свои специфические особенности, но в целом подчиняются общебиологическим законам. Невозможно утверждать только инфекционное воздействие при формировании ВПР. Вирусное воздействие на плод может вызывать индуцированные мутации, повреждения хромосом, непосредственное повреждение тканей и органов с нарушением их дифференцировки. У плода отмечается унифицированность ответных реакций и основанных на них компенсаторных процессов независимо от фактора, вызвавшего этот процесс.

Ответная реакция плода на любое повреждение, включая инфекцию, стереотипна и определяется этапом онтогенеза, состоянием механизмов реализации воспаления, неспецифической иммунологической реактивностью, способностью к специфическому иммунному и тканевому ответу. В тканях эмбриона и плода вирусные частицы способны длительное время персистировать. Воспалительная реакция может развиваться уже в более поздние сроки эмбриогенеза, при определенных неблагоприятных условиях воспаление протекает уже на фоне сформированного ВПР [19, 117, 153].

Основным проявлением вирулентности любого вируса является разрушение зараженных вирусом клеток и возникающие в результате разрушения тканей, вызывающие патологические изменения в организме. Возможно и опосредованное воздействие вирусов, обусловленное дизрегуляцией систем ДНК-репарации, апоптоза и иммунитета. В норме апоптоз наблюдается при слиянии первичных анатомических структур, реканализации кишечной трубки, открытии естественных отверстий. Различают две формы нарушения апоптоза эмбриогенеза: чрезмерно выраженный апоптоз и его недостаточность. Чрезмерно выраженный апоптоз может привести к формированию пороков развития в виде агенезии, аплазии, гипоплазии, атрезии и врождённого стеноза. Недостаточность апоптоза ведёт к возникновению двух типов тканевых пороков развития - гамартий и хористий. Гамартии представляют собой избыточно развитый нормальный компонент ткани. Например, к гамартиям относят гемангиомы и пигментные невусы. Хористии характеризуются появлением в органе нехарактерных для него тканевых структур. Примерами хористий являются дермоидные кисты различной локализации [114, 131, 224].

Патологические изменения в развитии клеток эмбриона и плода могут развиваться по пути дистрофии, некроза или нарушения процесса апоптоза. В отличие от некроза, при апоптозе происходит включение специализированных биохимических механизмов, в результате которых возникает разрыв молекулы ДНК и уничтожение белоксинтезирующих структур [17, 35, 205]. Дистрофически-некротические изменения в эмбрио - и фетогенезе связаны с циркуляторными

расстройствами (тромбоз сосудов, их сдавление, кровоизлияния) или непосредственным цитолитическим действием повреждающего фактора (вирусы) [21, 44].

Обобщение многочисленных исследований свидетельствует о многофакторности причин и условий возникновения врожденных пороков развития, их высокой медико-социальной значимости. Дальнейшего изучения и оценки требуют причинно-следственные связи в конкретных условиях антропогенного загрязнения окружающей среды, которые расширят представления о региональных особенностях формирования ВПР [91, 133, 212].

Таким образом, накоплено достаточно данных, которые указывают на возможное участие инфекционных агентов в формировании врожденных пороков развития ЖКТ. Следует отметить особую роль возбудителей с внутриклеточным циклом развития (вирусов) в связи с их тропностью к эмбриональным тканям, а также значительную распространенность в общей популяции у беременных. При этом обязательным условием формирования врожденных пороков развития ЖКТ являются объединенные во времени периоды интенсивного органогенеза кишечной трубки и действия внутриклеточного возбудителя.

1.2. Пренатальная диагностика, лечение и реабилитация врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей.

Пренатальная диагностика ВПР на современном этапе представляет собой комбинацию трех основных методов - ультразвукового исследования, определения биохимических маркеров в сыворотке крови матери (альфафетопротеин, хорионический гонадотропин, свободный эстриол) и исследования плодного материала (клеток ворсин хориона, плаценты, амниотической жидкости и крови), полученного инвазивными способами (биопсия хориона, амниоцентез и кордоцентез). Также в последнее время широко применяют магнитно-резонансную томографию плода. Каждый из методов выявляет определенную группу патологических состояний плода, имеет свои достоинства и недостатки [47, 76, 128, 129].

Подозрение на атрезию пищевода возникает в ходе ультразвукового исследования плода при отсутствии эхотени желудка или при его маленьких размерах и наличии многоводия. Положительное прогностическое значение этих маркеров составляет 56%. Точность пренатальной диагностики атрезии пищевода, по данным различных авторов, не превышает 44% [165]. Это обусловлено рядом причин. Во-первых, атрезия пищевода в 80-90% случаев сопровождается наличием трахеоэзофагальной фистулы, поэтому амниотическая жидкость в небольшом количестве поступает в желудок. Во-вторых, даже в тех 10% случаев, когда отсутствует фистула, возможна визуализация желудка из-за желудочной секреции. В-третьих, многоводие редко возникает ранее 24 недель беременности. Многоводие при атрезии пищевода наблюдается в 62-86,7% случаев [182].

Многоводие отмечается в половине всех случаев дуоденальной и тощекишечной атрезии и реже при атрезии подвздошной и толстой кишки [128]. Учитывая приведенные данные, многоводие следует рассматривать как абсолютное показание к повторному ультразвуковому исследованию (УЗИ) плода. Поскольку амниотическая жидкость в норме абсорбируется в дистальных отделах тонкой кишки, то ее перераспределение или скопление должно наводить на мысль о возможной обструкции проксимальных отделов кишечника [129, 164].

Ультразвуковая диагностика нарушений проходимости тонкой кишки становится возможной после 25-28 недели беременности. Основным диагностическим признаком этой патологии является эхолокация множественных кистозных образований приблизительно одинакового диаметра, расположенных в верхних и средних отделах брюшной полости. Петли кишечника, расположенные ниже, выглядят незаполненными и четко не дифференцируются. Многоводие при данной патологии, по данным Слепов А.К. (2016), встречается в 50-70% случаев, по мнению Медведева М.В. и соавт. (2005) - в 1/3 наблюдений [89, 128, 129].

Ультразвуковые признаки обструкции толстой кишки появляются только после 30 недели беременности. Это связано с абсорбцией жидкости слизистой оболочкой кишечника и длительным отсутствием расширения дистальных отделов кишечника. По данным Митькова В.В. и соавт. (1996), минимальные

сроки диагностики атрезии толстой кишки составляют 22-28 недель. При ультразвуковом исследовании выявляются расширенные до 2,0-3,0 см петли толстой кишки с наличием в просвете мелкодисперсной взвеси и отсутствие гаустр. Многоводие обычно не наблюдается [60, 128, 129].

В настоящее время не описаны четкие эхографические признаки, позволяющие отличить атрезию тонкой и толстой кишки. Однако исследования, проведенные Машинец Н.В. и соавт. (2010) показали, что если расширенные петли кишечника определяются в 28-30 недель, то они выявляются преимущественно в верхних и средних отделах брюшной полости плода. Их просвет выполнен однородным гипоэхогенным содержимым. Одновременно лоцируется умеренное увеличение желудка и многоводие, что в значительном числе наблюдений позволяет предположить атрезию тонкой кишки. Напротив, если расширенные петли кишечника впервые выявляются после 32-34 недель, определяются преимущественно в нижних отделах брюшной полости плода и заполнены эхогенным содержимым в сочетании с многоводием, может быть высказано предположение о наличии атрезии толстой кишки [88].

Гусева О.И. и соавт. (2014) провели ретроспективный анализ историй родов и историй болезни новорожденных, которым производилось хирургическое лечение атрезии пищевода и обструктивной патологии кишечника. Были просмотрены также протоколы вскрытий плодов (в случаях прерывания беременности по медицинским показаниям) и детей. Точность пренатальной диагностики атрезии пищевода составила 11%, а атрезии (стеноза) кишечника - 38,5% (15 из 39). Атрезию пищевода диагностировали в 27 недель беременности на основании отсутствия визуализации желудка в динамике и наличия многоводия. Средний срок диагностики атрезии кишечника составил 32,2 недели (от 24 до 37 недели). Только в 1 случае обструкция кишечника обнаружена на 24 неделе беременности. Уровень пренатальной диагностики при атрезии тощей кишки (41,2%) был выше, чем при атрезии подвздошной кишки (27,8%) [30].

Начальные попытки лечения АП сводились к паллиативным операциям. Первое оперативное вмешательство у детей по поводу АП было выполнено

Hoffman в 1899 году. Оно заключалась в наложении гастростомы. Перевязку свища и наложение гастростомы при свищевой форме АП впервые выполнил Richter в 1913 году у двоих детей. Mixer С. в 1936 году описал экстраплевральную перевязку свища. Прямой экстраплевральный анастомоз при АП выполнил Lanman Th. в 1936 году. Во всех случаях возник неблагоприятный исход. Первая операция с благоприятным исходом у новорожденного с АП без свища была сделана Donovan J. в 1935 году. А первые успешные операции при АП с ТПС были выполнены Ladd W. и Leven N. в 1939 году [50].

Предполагаемые механизмы ранних послеоперационных осложнений могут быть связаны с тем, что у всех детей в течение 1-го месяца после наложения эзофагоанастомоза наблюдаются признаки нарушения двигательной функции пищевода и желудка. По данным Красовской Т.В. и соавт. (2003), у 90% детей с несостоятельностью швов анастомоза в течение первых 2-3 мес. жизни имеются рентгенологические признаки гастро-эзофагеального рефлюкса (ГЭР). На основании комплексных исследований авторы сделали заключение о том, что ГЭР является ведущим патофизиологическим механизмом развития несостоятельности и стенозирования пищевода. Если принять во внимание, что ГЭР при атрезии пищевода является результатом генерализованного расстройства моторной функции первичной кишки, а также гипоплазии пищевода, желудка и других отделов кишечника, то следует согласиться с суждением о том, что ГЭР является не осложнением оперативной коррекции порока пищевода, а сопутствующим патологическим состоянием либо аномалией [78, 157, 176, 186, 210, 218, 219].

Pachl M. et al. (2015) отметили взаимосвязь бронхолегочной аспирации и выживаемости после операции. При наличии аспирации умерли 75% детей, при ее отсутствии - только 26,3%. В работе Osaka Y. et al. (2014) показана зависимость частоты послеоперационных осложнений от длины участка атрезии пищевода. Если длина участка атрезии составляла меньше 2 см и был наложен анастомоз "конец в конец", то частота послеоперационных осложнений не превышала 26%. При увеличении участка атрезии более 2 см частота послеоперационных осложнений возрастала до 100% [207, 208].

Описывают несколько причин недостаточности швов анастомоза пищевода: ишемия дистального отрезка пищевода из-за его чрезмерной мобилизации, большое расстояние между сегментами пищевода, несовершенство хирургической техники и шовного материала, преждевременная экстубация трахеи с последующей реинтубацией. Необходимо сохранять *v. Azygos*, так как это улучшает венозный отток от пищевода и уменьшает отек участка анастомоза [217].

Шансы рецидива ТПС при несостоятельности швов анастомоза увеличиваются в 6 раз. Рецидив ТПС возникает у 5-14% оперированных по поводу АП. Основными причинами этого осложнения являются недостаточность анастомоза, медиастинит, а также повторные интубации трахеи в раннем послеоперационном периоде. Некоторые авторы для профилактики рецидива ТПС рекомендуют проводить интерпозицию тканей (плеврального лоскута, культи пересеченной *v. Azygos*) между ушитой трахеей и анастомозом пищевода. Консервативное лечение этого осложнения, как правило, неэффективно. Необходимое хирургическое лечение - реторакотомия, ликвидация свища [78, 112, 221].

Дивертикулы пищевода возникают у некоторых новорожденных вследствие недостаточности швов анастомоза или как осложнение миотомии пищевода. Возникает данное осложнение в послеоперационном периоде, но диагностируется, как правило, в течение первого года жизни. Как правило, требует хирургического лечения. Трахеомалация нередко выявляется у больных, оперированных по поводу АП, она возникает чаще в месте расположения ТПС. По мнению многих детских хирургов, трахеомалация является не послеоперационным осложнением, а ассоциированным с АП пороком [78, 157, 176, 186]. Частота повторных операций при атрезии пищевода составляет 17-30,4% [104, 174].

За прошедшие годы результаты оперативного лечения значительно улучшились. В настоящее время выживаемость после операции по поводу атрезии пищевода составляет 78-95%, а при отсутствии тяжелых сопутствующих пороков

развития - 100%. Основными причинами гибели детей в послеоперационном периоде являются сопутствующие аномалии (чаще всего пороки сердца), аспирационные осложнения, почечная недостаточность, сепсис. Высокий уровень летальности (до 65-80%) может быть оправдан лишь в случаях сочетания атрезии пищевода с декомпенсированными врожденными пороками сердечно-сосудистой системы и недоношенностью [49, 168, 178, 181, 203, 225, 233].

В настоящее время отмечается широкое внедрение торакоскопической методики наложения эзофагоанастомоза у новорожденных. Важным преимуществом торакоскопии является качественная визуализация структур средостения, что позволяет бережно мобилизовать сегменты пищевода, не повредив мелкие ветви блуждающего нерва, что важно для функции дистальной части пищевода в послеоперационном периоде [175, 231].

Хирургическое лечение врожденной обструкции тонкой или толстой кишки заключается в восстановлении непрерывности кишечного канала, путем наложения межкишечных анастомозов. Несостоятельность тонкокишечных анастомозов у новорожденных детей отмечается с частотой от 10,5 до 13,8% [56, 108]. Экспериментальными исследованиями многих авторов было доказано преимущество однорядного непрерывного шва кишечного анастомоза в абдоминальной хирургии [38, 61]. Была доказана высокая герметичность и прочность однорядного шва, вероятно, за счет сохранной локальной гемодинамики. Немаловажно, что микробная проницаемость однорядного шва в эксперименте снижалась, начиная с 1-х суток, в то время как при использовании многорядных швов "бактериальная герметичность" не наступала даже к 10-му дню [38, 56, 61, 108].

Клинические наблюдения Завгородний С.Н. и соавт. (2014), Гоцинский В.Б. и соавт. (2012) подтвердили приоритет однорядного кишечного шва. Несостоятельность анастомоза при двухрядном шве наступила в 4,3-22,7% случаев, а при использовании однорядного шва - в 0-9,5% случаев. Лучшие результаты лечения при использовании однорядного шва связаны с хорошей

васкуляризацией анастомоза за счет равномерного распределения давления на все участки соединяемых стенок кишки [29, 42, 64, 96].

Синдром короткой кишки - одно из наиболее серьезных осложнений, отмечающихся при тяжелых формах тонкокишечной атрезии. Это состояние является функционально-органическим и обусловлено отсутствием значительной части тонкой кишки, особенно ее терминального отдела и илеоцекальной заслонки. Попытки энтерального питания в такой ситуации обычно приводят к диарее, стеаторее, тяжелой дегидратации и, в конечном счете, к истощению [7].

Аноректальные пороки развития являются достаточно распространенной врожденной патологией периода новорожденности и встречаются с частотой 1:4000-1:5000 новорожденных [6, 46, 49]. По данным ряда авторов, в 38%-44% случаев наблюдаются сочетанные пороки развития, чаще мочеполовой системы, сердечно-сосудистой, костно-мышечной. Кроме того, аноректальная атрезия входит в состав VACTERL-ассоциации. Характер хирургического лечения порока зависит от высоты атрезии, наличия свищей, сопутствующей патологии и общего состояния младенца (его зрелости, острой патологии периода новорожденности и т.д.) [6, 47, 49, 76, 161, 223].

Алгоритм хирургической тактики при аноректальных пороках развития состоит в следующем. При низкой форме атрезии и состоянии новорожденного, позволяющем выполнить радикальную операцию, реконструкция выполняется одноэтапно в раннем неонатальном периоде. При такой ранней коррекции порока многие авторы отмечают хорошие функциональные результаты [6, 49, 151]. Наличие широких свищей позволяет отсрочить оперативное лечение без наложения превентивной колостомы на 1-2 месяца. При всех других случаях - высокой атрезии прямой кишки, клоаке, уроректальных соустьях - однозначно первым этапом рекомендуется наложение превентивной колостомы. Основным этапом хирургического лечения выполняется в течение первого полугодия жизни больного. В литературе дискутируется проблема техники и уровня наложения стомы. Рекомендуются отдельная или петлевая колостома (многие авторы исключают заброс кишечного содержимого в отводящую петлю при петлевом

свище), разобщение правого или левого отделов ободочной кишки или проксимального отдела сигмовидной кишки. В разрешении этой проблемы хирург ориентируется в зависимости от высоты атрезии и предполагаемого вида реконструктивной операции. В выборе метода проктопластики ведущую роль играет возможность сохранить удерживающую функцию (континенцию) и самостоятельную регуляцию акта дефекации [6, 31, 49, 151, 180, 201, 220].

Многие авторы связывают улучшение функциональных результатов лечения аноректальной атрезии с методом задней сагиттальной аноректопластики по Пену, позволяющей деликатно мобилизовать прямую кишку при ректо-уретральных и ректо-вагинальных свищах [6, 31, 49, 180, 190, 193].

В последние годы в детской колопроктологии стали использовать лапароскопическую мобилизацию прямой кишки с выделением высоких свищей. Это позволяет точно низвести кишку через центр промежности и волокна леватора, сохраняя принцип минимальной инвазивности как на абдоминальном, так и на промежностном этапе [155, 169].

По данным Ojmyr-Joelsson M. (2011), после первичной пластики при низких формах аноректальной атрезии в 93% случаев получены хорошие функциональные результаты, после этапного лечения высоких и промежуточных форм - 58% хороших, 38% удовлетворительных и 4% неудовлетворительных. Функциональные нарушения запирающего аппарата прямой кишки после радикальной коррекции аноректальных пороков отмечаются в 30%-60% случаев и сопровождаются нарушением социальной адаптации детей в обществе [204].

Повышение смертности, согласно данным исследования Vajtai Z. et al. (2013), отмечено при наличии множественной атрезии (57%), атрезии по типу "яблочной кожуры" (71%), при сочетании атрезии с мекониевым илеусом (65%), мекониевым перитонитом (50%), гастрошизисом (66%). К наиболее частым причинам летальных исходов при дуоденальной атрезии относятся недоношенность, легочная патология или сочетанные тяжелые пороки развития, особенно сердца [230].

1.3. Инфекционные процессы, вызванные персистирующими внутриклеточными возбудителями, и их влияние на клиническое течение врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей.

Широкий спектр инфекционных возбудителей может существенно влиять на процессы роста и развития эмбриона, вызывать прямой альтеративный эффект или, действуя косвенно, повреждать ткани плаценты, нарушая обменные процессы в организме беременной женщины и плода, в конечном итоге вызывая гипоксию - таким образом представляется универсальный механизм нарушения дифференцировки клеток и роста тканей [3, 9, 10, 103, 105, 131].

Сенчук А.Я. и соавт. (2005), Gates E.A. et al. (2004) отмечают, что вид и тяжесть внутриутробных инфекционных поражений плода определяются классом возбудителя, его вирулентными и патогенными характеристиками, а также стадией внутриутробного развития организма в момент инфицирования. Действие повреждающих инфекционных факторов наиболее опасно для эмбриона в так называемые "критические периоды", когда он максимально уязвим, и проявляет наиболее высокую неспецифическую чувствительность к экзогенному тератогенному агенту [118, 177].

Результаты исследований Dolcino M. et al. (2015), López C.M. et al. (2009), свидетельствуют, что на вид и тяжесть инфекционных эмбриопатий влияет длительность действия патогенного инфекционного агента. Именно этим, по мнению авторов, можно объяснить совокупность различного рода эмбрио- и фетопатий у одного новорожденного при персистенции или повторном действии вируса на организм плода [170, 227].

По мнению Xu F. et al. (2007), Kriebs J.M. et al. (2008), Kukhanova M.K. et al. (2014), определяющим фактором в реализации тератогенного действия вирусов на плод является состояние иммуносупрессии, физиологическим вариантом которой является состояние иммунитета при беременности. В связи с представленной совокупностью, беременность и инфекция, как отмечают авторы, является крайне неблагоприятным сочетанием. Легкая степень тяжести или бессимптомное

течение инфекционного процесса у беременных могут привести к тяжелым поражениям плода даже до окончания его развития или нарушения органогенеза [195, 196, 216].

Обращаясь к "критическим хроногенным периодам", следует отметить, что их несколько. По данным Кистенёвой Л.Б. и соавт. (2003), Urato A.C. et al. (2006), на доэмбриональном этапе для зародыша такими являются доимплантационная и имплантационная стадии, а также период плацентации. В это время, по данным авторов, отмечается более высокая общая неспецифическая чувствительность эмбриона к инфекционному агенту. Именно действие вируса в эти периоды приводит к остановке процессов клеточного деления, аутолизу уже сформированных клеток, первичной плацентарной недостаточности [55, 228].

В дальнейшем, как отмечают Gates E.A. et al. (2004), Кузьмин В.Н. и соавт. (2005), Пащенко Ю.В. и соавт. (2009), общая неспецифическая чувствительность эмбриона снижается, а чувствительность органов, которые формируются, к патологическому инфекционному действию увеличивается. Нарушается нормальный процесс закладки и дифференцирования органов и систем, при этом специфические воспалительные реакции не возникают. Возникшие нарушения ведут к формированию у плода стойких и необратимых изменений в органах и тканях, то есть пороков развития [74, 106, 177].

Согласно данным Кравченко Л.В. и соавт. (2009), Fatahzadeh M. et al. (2007), "критический период" для каждого органа индивидуальный и соответствует стадии максимального напряжения обменных процессов в течение его формирования. По данным Корчинской О.О. и соавт. (2010), James S.H. et al. (2015), внедрению и благоприятному персистированию вирусов в этот период способствует значительный синтез нуклеиновых кислот и высокий уровень метаболизма в клетках зародыша [66, 68, 172, 188].

По мнению Затикиан Е.П. и соавт. (1996), Мутафьяна О.А. и соавт. (2002), при действии тератогена на эмбрион в первые 4 недели беременности его патологическое влияние проявляется в 80-90% случаев; в период от 4-й до 8-й

недели гестации - в 30-50% случаев, от 9-й до 12-й недели - в 8-25%; на 16-й и 20-й неделе - в 1,4-5,75% случаев [41, 95].

Среди агентов, вызывающих развитие внутриутробных инфекций, наиболее распространены вирусы простого герпеса, цитомегалии, краснухи, возбудители токсоплазмоза, хламидиоза, микоплазмоза, уреоплазмоза [197, 200, 222, 232].

По уровню тератогенности вирус простого герпеса занимает второе место после вируса краснухи. Для плода наиболее опасны первичное инфицирование или рецидивы герпетической инфекции во время беременности. Антенатальная вирусемия вызывает до 30,0% спонтанных аборт на ранних сроках гестации и более 50,0% поздних выкидышей. При этом вирус простого герпеса способствует формированию привычного невынашивания беременности [10].

По данным Михеева О.Г. и соавт. (2004-2005), Дубинской Г.М. и соавт. (2009), вирусами простого герпеса инфицировано 65-90% взрослого и детского населения во всем мире. При этом распространенность инфицирования вирусами *Herpes simplex* отличается в странах с разным уровнем социального развития. Так, в США, Канаде и странах Евросоюза носителями вируса простого герпеса являются от 30% до 50% населения, а в странах третьего мира уровень инфицированности достигает 80-98%. Статистические данные свидетельствуют о том, что более 25 млн. человек страдают хронической герпетической инфекцией, при этом примерно 12% требуют проведения лечения [13, 48, 92, 93, 126, 144, 187, 216].

Среди беременных, по данным Kotzbauer D. et al. (2014), вирусоносительство простого герпеса обнаруживают в 30-95% случаев, в том числе первичное инфицирование отмечается только в 2-10%. В соответствии с результатами исследований, проведенных в США и Европе, в 5-летнем возрасте вирусом простого герпеса инфицировано 60% детей, а до 18 лет - почти 90% людей. По данным ВОЗ, смертность, которая обусловлена имплантацией вируса простого герпеса, занимает второе место после гриппа среди всех вирусных заболеваний [93, 144, 152, 194].

По значимости тератогенного эффекта герпетическая инфекция занимает второе место после вируса коревой краснухи. В 1999 году Всемирная организация охраны здоровья объявила о пандемии герпетической инфекции [79, 92, 93].

Urato A.C. et al. (2006) отмечают, что вирус простого герпеса играет существенную роль в индукции самопроизвольных абортов и преждевременных родов, нарушении эмбриогенеза и возникновении уродств у новорожденных. Герпесвирусная инфекция, как утверждают авторы, является причиной всего спектра антенатальной патологии: от инфекционных заболеваний плода и пороков развития до "следовых болезней" вплоть до окончания его жизни [228].

Серов В.Н. и соавт. (2006), проанализировав акушерский анамнез у 1200 сероположительных относительно вируса простого герпеса и цитомегаловируса беременных, констатировал наличие самопроизвольных абортов, внутриутробной гибели плода, преждевременных родов, а также различных пороков развития у их детей [120].

Одним из самых распространенных герпетических вирусов, который может сохраняться в организме человека пожизненно в латентном состоянии, является цитомегаловирус. Вероятность инфицирования плода при латентном течении процесса практически отсутствует, при реактивации и персистенции составляет 0,5 - 7,0%, а при первичном инфицировании - до 40,0%. При поражении цитомегаловирусом в группе пороков периода органогенеза диагностируются аномалии желудочно-кишечного тракта, сердечнососудистой, бронхолегочной системы, головного мозга [10, 118, 123, 147, 177].

О выраженном тератогенном эффекте врожденной цитомегаловирусной инфекции сообщают Бондарев Л.С. и соавт. (2006), Глей А.И. и соавт. (2007), Усачова О.В. и соавт. (2008), Хлиуовская О.И. и соавт. (2007), Francis S. et al. (2009) [13, 25, 134, 143, 183].

По данным Kawada J. et al. (2015), цитомегаловирусная инфекция представляет собой распространенную врожденную персистирующую вирусную инфекцию, которую ежегодно диагностируют у 35 000 новорожденных в США.

При этом одним из последствий воздействия cytomegalovirus на плод могут быть врожденные пороки развития, в том числе и ЖКТ [164, 189].

Результаты исследований, проведенных Воропаевым Е.В. и соавт. (1995), свидетельствуют о наличии врожденной цитомегаловирусной инфекции у 7,1% из 112 больных с врожденными пороками развития, тогда как в группе сравнения цитомегаловирусная инфекция диагностирована вероятно реже ($p < 0,01$) - у 1,1% из 278 умерших от других причин [22].

Luck S. et al. (2009) при комплексном обследовании 196 беременных выявил цитомегаловирусную инфекцию у 39,4% женщин, дети которых имели различные врожденные пороки развития. При этом активную стадию цитомегаловирусной инфекции имели 30,3% беременных с аномалиями развития плода [199].

Сидельников В.М. и соавт. (1999) обследовали 461 беременную с отягощенным акушерским анамнезом, при этом у 39,4% была выявлена цитомегаловирусная инфекция. Следует отметить, что их дети имели различные врожденные пороки развития, в том числе врожденные пороки ЖКТ [121].

По данным Амбалова Ю.М. и соавт. (2009), у 34,5% детей в возрасте от 1 месяца до 3-х лет с острой цитомегаловирусной инфекцией (всего обследовано более 700 больных с ранними проявлениями заболевания) выявлена грубая патология внутренних органов, в том числе врожденные пороки ЖКТ [58].

Рассматривая тератогенное действие на плод других, невирусных инфекционных агентов, в первую очередь следует отметить врожденный токсоплазмоз. При этом заболевании инфицирование плода происходит при заражении женщины в период беременности. На ранних стадиях внутриутробного развития токсоплазмоз протекает в виде генерализованного процесса с образованием участков некроза и многочисленными инфильтратами во внутренних органах [10, 77, 145].

Поражение плода Tox.g. проявляется в виде множественных органных нарушений и дисфункций. Если действие Tox.g. произошло в первом триместре беременности, то у 15-20% плодов определяются тяжелые пороки развития; если во втором - у 25-30%; в третьем - у 60%. При этом у 90% новорожденных,

инфицированных *Tox.g.* в третьем триместре, в периоде новорожденности инфекция протекала бессимптомно [57, 67, 73, 113].

Существенным является тот факт, что инфицирование плода возможно несколькими инфекционными агентами. Например, в 67% случаев хламидийная инфекция регистрируется как совместная с другими заболеваниями [145].

Антонов О.В. и соавт. (2009) провели работу по поиску значимых связей между инфекционной заболеваемостью по отдельным нозологическим формам и частотой рождений детей с ВПР. Для характеристики взаимосвязи между показателями по отдельным нозологическим формам инфекционной патологии и показателей рождаемости детей с ВПР был проведен анализ 96 корреляционных пар. При формировании корреляционных решеток использовались временные лаги (запаздывания) от 9 до 1 месяца (с учетом срока гестации), а также оценивалась корреляция без временного лага (запаздывания). Слабые корреляционные связи были выявлены между показателями инфекционной заболеваемости и ВПР органов пищеварения у новорожденных детей. Однако их распределение в зависимости от временного лага (запаздывания) корреляционных пар соответствует 9-6 лагам. Подобное обстоятельство позволяет говорить о слабом, но в то же время значимом влиянии инфекций, на процессы дисэмбриогенеза органов пищеварения в I триместре беременности [4].

В работе Терещенко И.П. и соавт. (2009) на основании изучения 260 образцов тканей 78 плодов и новорожденных детей с врожденными пороками развития различной локализации и внутриутробными инфекциями, установлена связь врожденных аномалий развития с внутриутробным инфицированием в 85,9% случаев. Наиболее часто ДНК CMV и HSV выделялась из ткани печени и головного мозга, реже - из ткани миокарда и легких. ДНК токсоплазмы в большинстве случаев определялась в образцах печени, реже - в миокарде, головном мозге и других органах [132].

Кабулова М.А. и соавт. (2010) в период 1995-2010 гг. обследовали 310 детей с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией и 81 ребенка с врожденным токсоплазмозом. Пороки развития желудочно-кишечного тракта при

внутриутробной цитомегаловирусной инфекции составили 21,7%, превышая аналогичный показатель у детей с врожденным токсоплазмозом (6,7%, $p < 0,05$) [52].

В работе Овечкина В.С. и соавт. (2008) анализировалось социальное положение матерей, у которых есть дети с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта. На основании проведенного исследования были выделены группы риска женщин по возникновению у их детей пороков развития ЖКТ: 1) экстрагенитальная патология; 2) аборт в анамнезе (особенно больше трех), выкидыши; 3) отягощенная наследственность; 4) вредные привычки; 5) экологически неблагоприятный район проживания; 6) низкий социальный и материальный уровень жизни [100].

Фофановым А.Д. и соавт. (2009) был проведен анализ результатов лечения 49 новорожденных детей, прооперированных по поводу врожденной обструктивной патологии кишечника (ВОПК). При изучении антенатального анамнеза у новорожденных с ВОПК установлено, что у большинства матерей оперированных детей (37) наблюдались перинатальные факторы риска врожденных пороков, у 17 (34,7%) - перенесенная во время беременности TORCH-инфекция. По мнению авторов, перенесенная матерью во время беременности TORCH-инфекция является наиболее весомым фактором риска развития ВОПК [137].

На сегодняшний день ни один из известных противовирусных, антибактериальных или других препаратов при лечении персистирующей внутриклеточной инфекции (ПВИ), не способен элиминировать большинство видов TORCH-инфекций из организма [150].

Разные исследователи демонстрируют отсутствие единого подхода к лечению и вторичной профилактике рецидивов персистирующих внутриклеточных инфекций. Несмотря на большой выбор противогерпесных препаратов, направленных как на купирование обострений, так и на восстановление иммунного статуса при латентном состоянии вируса, лечение назначают в большинстве случаев эмпирически [14, 23, 124, 139].

Следует отметить, что и до сегодняшнего дня не существует препаратов, способных полностью элиминировать возбудителей герпесвирусов из организма человека. Это определяется, в первую очередь, их внутриклеточным циклом развития и способностью к иммунной мимикрии с развитием вторичного иммунодефицита. Исходя из представленного выше, целью лечения герпесвирусных инфекций являются:

- угнетение репродукции герпесвирусов в период обострения;
- формирование адекватного длительного иммунного ответа для предотвращения реактивации вируса в очаге персистирования - противорецидивная терапия;
- предупреждение развития или возобновления нарушений, вызванных герпесвирусами как на уровне клеток, так и на органном уровне [70, 81, 166, 214, 215].

Для угнетения репликации герпесвирусов в качестве препаратов выбора применяют ациклические нуклеозиды как синтетический аналог одного из структурных компонентов вирусной ДНК, которая частично фосфорилируется не клеткой, а вирусоспецифическим ферментом. По данным Корсунской И.М. и соавт. (2009), Павленко Л. и соавт. (2005), Федотова В.П. и соавт. (2009), James S.H. et al. (2015), в качестве этиотропной терапии у детей с активной инфекцией вируса простого герпеса применяется ацикловир, который поглощается инфицированными клетками, не оказывая влияния на здоровые клетки. Фосфорилирование ацикловира происходит только в зараженной клетке, чем и обусловлена его низкая токсичность. Именно высокая активность и низкий уровень побочных эффектов ацикловира определили его как препарат выбора для лечения HSV-1,2 инфекции у детей. Также, по данным Гнатюк А.И. и соавт. (2001) получен положительный эффект при лечении "неонатального" герпеса при внутривенном введении противогерпетического иммуноглобулина и препаратов из группы цитостатиков (литарабин), которые угнетают размножение вирусов герпеса за счет блокады ДНК-полимеразы [27, 65, 136, 188, 213, 229].

У детей с активной стадией цитомегаловирусной инфекции наиболее эффективным и безопасным считается применение специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина - цитотекта, отечественным аналогом которого является "Иммуноглобулин антицитомегаловирусный человеческий жидкий". Также препаратами выбора являются ацикловир, ганцикловир, валацикловир. Средняя ингибирующая концентрация (ИК) ацикловира для HSV - 1,2 составляет 0,1-0,4 мкг/мл. Для угнетения репликации CMV требуется более высокая концентрация - 47,1 мкг/мл. Однако, при низкой биодоступности ацикловира из желудочно-кишечного тракта (12-20%), в дозе 200 мг 4 раза в сутки, достигается достаточная ИК_{50%} только для HSV. Фармакокинетические особенности валацикловира заключаются в том, что в организме человека этот препарат быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин под действием фермента валацикловиргидролазы. Эфирная "надстройка" обеспечивает высокий уровень всасывания после перорального применения препарата и повышает его биодоступность в 4-5 раз, сохраняя при этом высокий уровень безопасности и переносимости. Однако, возрастные ограничения не позволяют назначать этот препарат у детей младше 12 лет. Ганцикловир имеет высокую активность в отношении цитомегаловируса но, по сравнению с ацикловиром и валацикловиром, более токсичен. По данным Козько В.Н. и соавт. (2005), Сорокина О.В. и соавт. (2006), Юлиша Е.И. и соавт. (2004), при МИКСТ-инфекции простого герпеса и цитомегаловируса целесообразно применять ацикловир или валацикловир (только у детей старше 12 лет) в связи с его высокой эффективностью и низкой токсичностью [2, 15, 16, 79, 80, 125, 146, 149, 213, 235].

Для угнетения репликации вируса Эпштейна-Барр, по данным Барянского И.Ф. и соавт. (2006), Малашенковой И.К. и соавт. (2007), Крамарева С.А. и соавт.(2008), также используют ациклические нуклеозиды - ацикловир, валацикловир, ганцикловир; препараты интерферон-альфа, с целью формирования "антивирусного состояния" незараженных клеток, угнетения размножения вируса, стимуляции природных киллеров, фагоцитов [59, 63, 71].

При лечении хронических форм герпесвирусных инфекций, по мнению Крамарева С.А. и соавт. (2007), Ершова Ф.И. и соавт. (2013, 2015), Юлиша Е.И. и соавт. (2015), врачи сталкиваются с определенными трудностями. При помощи этиотропной терапии не всегда возможно достичь положительного результата, особенно если у пациента имеются иммунные расстройства. В таком случае комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий потенцируют иммуномодулирующими препаратами. Поэтому, при комплексном лечении достигается больший терапевтический эффект, чем при их отдельном применении. Опубликованы данные, которые доказывают, что применение интерферонов или интерферогенов повышает терапевтический эффект ациклических нуклеозидов. Особое внимание уделяется комбинированным иммуностропным препаратам, которые объединяют в себе противовирусное, интерферогенное и иммуномодулирующее действие с высоким уровнем безопасности. К таким лекарственным средствам относится растительный препарат иммунофлазид. Данный препарат, кроме перечисленных свойств, обладает также апоптоз моделирующим, церебропротективным, антиоксидантным и дезинтоксикационным действием, активирует систему фагоцитоза и повышает неспецифическую резистентность организма [36, 37, 69, 72, 99, 139, 140, 141, 149, 150].

По мнению Мавровой Д.И. и соавт. (2005), Юлиша Е.И. и соавт. (2009), лечение хламидиозов сложное, длительное и не всегда успешное, что связано с присутствием ассоциированных инфекций, ростом резистентности хламидий к антибиотикам, недостаточной концентрацией антибактериальных препаратов в очаге поражения, наличием персистирующих форм хламидийной инфекции, нередко - иммунодефицитного состояния больных. Для успешного лечения хламидийной инфекции, исходя из ее жизненного цикла и разностороннего патогенетического влияния, комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий должен включать этиотропные и иммуностропные препараты, про- и эубиотики [82, 149].

Для лечения инфекций, вызванных облигатными внутриклеточными возбудителями, то есть хламидиями, применяют антибиотики. Поскольку это внутриклеточные паразиты, выбор лекарственных препаратов ограничен, особенно у детей. Для лечения хламидийной инфекции в детском возрасте могут использоваться макролиды, тетрациклины и фторхинолоны [1, 102, 149].

Использование тетрациклинов в детской практике, по мнению Савенкова М.С. и соавт. (2007), Юлиша Е.И. и соавт. (2009), ограничено по возрасту (применяется только у детей старше 8 лет), из-за возникновения большого количества побочных эффектов и низкой чувствительности хламидий к данной группе препаратов. Фторхинолоны разрешены для применения у детей только с 15 лет, так как они негативно влияют на процесс роста костей [102, 149].

Таким образом, препаратами выбора для лечения хламидиоза у детей являются макролиды. Макролиды легко проникают в клетку через клеточную мембрану и накапливаются в полиморфных лейкоцитах и макрофагах. Они могут применяться у детей с первых лет жизни и имеют высокую эффективность в отношении хламидий. Среди макролидов наибольшую активность в отношении хламидий, по данным Юлиша Е.И. и соавт. (2009), имеют азитромицин, кларитромицин, джозамицин. При персистирующих формах хламидийной инфекции показан длительный курс терапии от 7-10 до 14-21 дня с дальнейшим контролем клинико-лабораторной эффективности. При необходимости курс повторяют через 2-3 недели для полной элиминации возбудителя. Азитромицин имеет наибольший уровень проникновения в полиморфные нейтрофилы и значительно дольше задерживается в них по сравнению с кларитромицином и эритромицином. Хорошие адсорбирующие характеристики, высокий тканевой аффинитет (тканевая концентрация его превышает сывороточную в 100 раз) и внутриклеточная пенетрантность в сумме с фармакодинамическими характеристиками (применяется 1 раз в день), предполагают рассматривать азитромицин как препарат выбора для лечения хламидийной инфекции у детей различных возрастных групп [1, 39, 82, 130, 149, 150].

В настоящее время, по данным зарубежной и отечественной литературы, отмечается стремительный рост врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей. Также, увеличилось число сложных и комбинированных пороков развития, возрос уровень летальных исходов без своевременного проведения оперативной коррекции. Особенно остро проблема внутриутробного инфицирования стоит среди детей, родившихся от матерей из группы высокого риска по внутриутробному инфицированию TORCH-инфекциями плода, и с отягощенным акушерским анамнезом, которые могут негативно влиять на прогноз ВПР.

Среди многих тератогенных факторов, которые могут быть причиной врожденных аномалий развития, в том числе и желудочно-кишечного тракта, в последние годы особое значение придается персистирующим внутриклеточным возбудителям, из-за их тропности к эмбриональной ткани в антенатальном периоде. Патогенное действие возбудителей персистирующих внутриклеточных инфекций, начавшееся в антенатальном периоде, может продолжаться и после рождения ребенка. TORCH-инфекции влияют на формирование иммунного дисбаланса и являются причиной частых, рецидивирующих инфекций дыхательных путей, мочевыделительной системы и т.п., что усложняет течение врожденных пороков ЖКТ, отрицательно влияет на своевременное проведение хирургической коррекции порока, является причиной послеоперационных осложнений и летальных исходов.

Данные научных исследований многих авторов свидетельствуют о том, что не последнюю роль в патогенезе врожденных пороков развития ЖКТ играет TORCH-инфекция, а персистирующее течение ее у новорожденного может оказать существенное влияние на процесс выздоровления ребенка после корригирующих операций. Поэтому, актуальной является проблема выявления у таких детей признаков инфицированности персистирующими внутриклеточными возбудителями и определение стадии активности инфекционного процесса, с целью коррекции его влияния на развитие осложнений после проведения хирургической коррекции порока. Это позволит разработать и оптимизировать

комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий с целью улучшения результатов лечения ВПР ЖКТ у детей.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика наблюдавшихся пациентов.

В основу работы положен анализ обследования и лечения 173 детей обоих полов в возрасте от одних до 28 суток, которые находились на лечении по поводу ВПР ЖКТ за период 2011-2014 гг. В раннем неонатальном периоде поступили 91 ребенок (52,6%) в позднем неонатальном периоде 82 ребенка (47,4%). Работа выполнена на базе отделения патологии новорожденных (ОПН) Областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Донецка. Исследования соответствуют всем этическим нормам научных работ (получено разрешение этического комитета Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького МОЗ Украины, протокол № 12 от 09.03.2016 г.). Перед исследованиями родители всех детей были проинформированы о сути клинического исследования, лечения и возможных побочных эффектах.

Все исследования разделены нами на три этапа.

Первый этап исследования включал ретроспективный анализ медицинской документации новорожденных детей обоих полов, находившихся на лечении в ОПН ОДКБ г. Донецка по поводу врожденных пороков развития ЖКТ (атрезии, стенозы) за период 2011-2012 гг.

Второй этап исследования включал обследование всех новорожденных детей, находившихся на лечении в ОПН ОДКБ г. Донецка по поводу врожденных пороков развития ЖКТ (атрезии, стенозы), на наличие возбудителей TORCH-инфекций в течение 2013-2014 гг. Все пациенты, в случае обнаружения возбудителей внутриклеточных инфекций, проходили курс специфической этиопатогенетической терапии.

Третий этап исследования включал анализ полученных данных. Проведена итоговая экспертная оценка эффективности предложенных лечебно-реабилитационных мероприятий у детей основной группы по сравнению с

группой сравнения. Оценивали показатели сроков лечения, возникновение послеоперационных осложнений и уровень летальности.

Основную группу составили 85 детей с врождёнными пороками развития ЖКТ - 62 мальчика (72,9%) и 23 девочки (27,1%) в возрасте от одних до 28 суток. Всем больным была проведена хирургическая коррекция порока на базе отделения патологии новорожденных Областной детской клинической больницы г. Донецка. Диагноз выставлялся в соответствии с МКБ X пересмотра, приказ МОЗ Украины № 54 от 14.02.2002 г. "Другие врожденные аномалии (пороки развития) органов пищеварения".

Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия ПВИ. В I подгруппу включены 42 пациента, инфицированных персистирующими внутриклеточными возбудителями. Во II подгруппу вошло 43 пациента без ПВИ.

Специальную выборку ни в I, ни во II подгруппе не проводили. Исследование охватывало всех пациентов, которые поступали с обструктивными пороками развития ЖКТ в изучаемый период.

Группу сравнения составили данные ретроспективного анализа медицинской документации 88 детей - 65 мальчиков (73,8%) и 23 девочки (26,2%) аналогичной возрастной группы, которые находились на лечении в отделении патологии новорожденных Областной детской клинической больницы г. Донецка в период 2011-2012 гг.

Все данные исследуемых пациентов вносились в электронную таблицу программы Microsoft Office Excel, где фиксировали пол, клинические, лабораторные, молекулярно-биологические данные, физическое развитие, сроки гестации, акушерский анамнез, оперативные вмешательства, медикаментозную терапию, исход заболевания. Всего учитывали 55 параметров.

При сравнении возрастной и половой составляющей основной и контрольной групп достоверные статистические расхождения не выявлены, что позволило считать данные группы как однородные (сопоставимые).

Исследуемые пациенты имели следующие врожденные пороки ЖКТ. Структура врожденных пороков развития ЖКТ у обследованных детей представлена в табл. 2.1.

Таблица 2.1.

Структура врожденных пороков развития ЖКТ (n=173)

Врожденная патология	Основная группа (n=85)		Группа сравнения (n=88)	
	Абс.	%	Абс.	%
Атрезия пищевода	20	23,5	19	21,6
Дигестивная атрезия	13	15,3	13	14,8
Аноректальная атрезия	16	18,8	12	13,6
Пилоростеноз	36	42,4	44	50,0
Всего	85	100	88	100

Анализ данных результатов исследования 173 новорожденных детей с ВПР ЖКТ основной группы и группы сравнения показал, что количество пациентов с врожденными пороками ЖКТ в каждой группе не отличается (85 детей, 49,1% - основная группа и 88 детей, 50,9% - группа сравнения соответственно). Структура самих ВПР характеризуется следующими данными. Среди больных с АП количество случаев в обеих группах составило 20 детей, 23,5% и 19 детей, 21,6%, соответственно. Дигестивная атрезия в основной группе встречалась у 13 детей (15,3%), в группе сравнения также у 13 детей (14,8%). Количество пациентов с атрезией анального отверстия и прямой кишки составило 16 детей (18,8%) в основной группе, и 12 детей (13,6%) в группе сравнения. Число пациентов с врожденным гипертрофическим пилоростенозом составило 36 детей (42,4%) и 44 ребенка (50,0%) соответственно. Исходя из изложенного материала видно отсутствие статистически достоверных отличий по количеству пациентов в группах и в структуре самих врожденных пороков развития ЖКТ основной группы и группы сравнения, что свидетельствует об однородности этих групп.

Данные об акушерском анамнезе, течении беременности и родов у женщин и перинатального анамнеза у детей с пороками развития ЖКТ основной группы представлены в табл. 2.2.

Таблица 2.2.

Данные акушерского анамнеза матерей и особенности перинатального анамнеза обследованных детей (n=85)

Проявления	Обследованные дети (n=85)			
	Инфицированные (n=42)		Неинфицированные (n=43)	
	Абс.	%	Абс.	%
Настоящая беременность:				
- первая	15	35,7	18	41,9
- вторая	11	26,2	16	37,2
- третья	5	11,9	4	9,3
- четвертая и больше	11	26,2	5	11,6
Течение настоящей беременности:				
- токсикоз первой половины	20	47,6	8	18,6
- токсикоз второй половины	12	28,6	6	13,9
- анемия первой половины	18	42,9	6	13,9
- анемия второй половины	13	30,9	5	11,6
- нефропатия	6	14,3	2	4,7
Угроза прерывания	13	30,9	6	13,9
Фетоплацентарная недостаточность	7	16,7	3	6,9
Перенесенные во время беременности простудные заболевания, субфебрилитет	10	23,8	6	13,9
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	11	26,2	6	13,9
Специфические IgG:	20	47,6	9	20,9
- к одному возбудителю	10	23,8	9	20,9
- к двум и более возбудителям	10	23,8	-	-
Роды:				
- в срок	24	57,1	38	88,4
- преждевременные	18	42,9	5	11,6
Недоношенность 1 степени	10	23,8	3	6,9
Недоношенность 2 степени и выше	8	19,1	2	4,7
Морфофункциональная незрелость	10	23,8	4	9,3
Острая асфиксия в родах	13	30,9	4	9,3
Длительная желтуха	18	42,9	8	18,6
Визуальные ВПР при рождении	11	26,2	4	9,3

Анализируя данные табл. 2.2 следует отметить, что дети с наличием врожденного порока ЖКТ на фоне персистирующей внутриклеточной инфекции чаще, чем дети без ПВИ, рождались от четвертой и следующих беременностей

(соответственно 26,2% и 11,6%). У каждой второй женщины беременность, при наличии у ребенка аномалии развития ЖКТ на фоне ПВИ, протекала с токсикозом первой и второй половины (соответственно 47,6% и 28,6%), что было чаще, чем в группе детей без ПВИ (соответственно 18,6% и 13,9%).

Анемия первой половины беременности была диагностирована чаще у матерей детей с врожденными аномалиями ЖКТ на фоне ПВИ, чем в подгруппе детей без ПВИ (соответственно 42,9% и 13,9%). Анемию второй половины беременности диагностировали у 30,9% матерей инфицированных пациентов (11,6% в подгруппе неинфицированных пациентов). У 14,3% женщин во время беременности ребенком с пороком развития ЖКТ на фоне ПВИ диагностировали наличие нефропатии (4,7% у матерей детей неинфицированной подгруппы). У матерей пациентов с врожденными пороками ЖКТ, сопряженными с наличием ПВВ, имела место угроза прерывания беременности в течении всего периода, что было чаще, чем в группе, где ПВВ не выявили (соответственно 30,9% и 13,9%).

Фетоплацентарная недостаточность чаще была документирована у матерей детей с ВПР ЖКТ и ПВИ, чем у матерей подгруппы детей, где ПВИ не была диагностирована (соответственно 16,7% и 6,9%).

У каждой четвертой (23,8%) женщины во время беременности ребенком с врожденным пороком ЖКТ и ПВИ была зарегистрирована инфекция респираторного тракта или обострение хронической патологии других органов и систем. По поводу "беспричинной" лихорадки наблюдались 11,1% женщин (в подгруппе без ПВИ данные проявления отсутствовали). Хроническая внутриутробная гипоксия плода чаще была документирована у пациентов с врожденными аномалиями ЖКТ и ПВИ (26,2%), в то время как в подгруппе детей без ПВИ - реже (13,9%).

Обследование на наличие инфицированности внутриклеточными возбудителями во время беременности проводили только 37 матерям (43,5%) детей основной группы, при этом у 29 (78,4%) из группы обследованных были выявлены специфические Ig G к различным возбудителям ПВИ без дальнейшего обследования на активность инфекционного процесса, лечебные мероприятия не

проводились. Специфические IgG к одному возбудителю были обнаружены у 23,8% обследованных матерей пациентов с ВПР ЖКТ и ПВИ (в подгруппе пациентов, где ПВИ не выявили - у 20,9%). При этом у 3 матерей (10,4%) - к CMV, у 4 матерей (13,8%) - к HSV-1,2, у 2 матерей (6,9%) - к Тох.г. и у 1 матери (3,4%) - к Ch.tr. В подгруппе пациентов, где диагноз ПВИ не подтвердился, обнаружены специфические Ig G к следующим возбудителям: у 2 матерей (6,9%) - к CMV, у 2 матерей (6,9%) - к HSV-1,2, у 1 матери (3,4%) - к Тох.г., у 3 матерей (10,4%) - к Ch.tr. и у 1 матери (3,4%) - к EBV. В 23,8% случаев у матерей детей с ВПР ЖКТ и ПВИ были выявлены специфические Ig G к различным ассоциациям возбудителей ПВИ, что было чаще по сравнению с подгруппой без ПВИ, где ассоциаций ПВВ не выявлено. У 6 женщин (20,7%) специфические IgG выявлены к ассоциации HSV-1,2 и CMV, у 1 женщины (3,4%) к ассоциации CMV и EBV, у 3 женщин (10,4%) - одновременно к трем возбудителям (CMV, HSV-1,2, EBV, Ch.tr.) в разных ассоциациях.

Доношенными родились только 57,1% детей с ВПР ЖКТ и ПВИ, что было реже по сравнению с детьми без ПВИ (88,4%). Недоношенными разной степени родились 42,9% пациентов с ВПР ЖКТ и ПВИ, при этом недоношенность I степени была у 23,8% обследованных (6,9% в подгруппе пациентов без ПВИ); недоношенность II степени - у 19,1% (4,7% в подгруппе без ПВИ). Признаки морфофункциональной незрелости чаще наблюдали у детей с ВПР ЖКТ на фоне ПВИ по сравнению с подгруппой без ПВИ (23,8% и 9,3% соответственно). Асфиксия в родах наблюдалась у 30,9% детей с ВПР ЖКТ и ПВИ, что было чаще, чем у детей без ПВИ (9,3%). Длительное течение конъюгационной желтухи (более 2 недель) документировали у 18 детей (42,9%) с пороками ЖКТ и ПВИ, что, по сравнению с подгруппой без ПВИ (18,6%), встречалось чаще. Визуально определяемые врожденные аномалии развития (уродства) достоверно чаще были обнаружены у детей с пороками развития ЖКТ на фоне ПВИ по сравнению с детьми без ПВИ (соответственно 26,2% и 9,3%).

Проведенный расчет бинарной логистической регрессии показал, что для изученной патологии беременности $z=5,742-4,2947 \times a$ ($-2LL=25,73$; $\chi^2=48,40$, $df=1$,

$p < 0,00001$), где a - дихотомический признак наличия/отсутствия в анамнезе патологии беременности ($a=1$ - не было; $a=2$ - была). Таким образом, вероятность развития ВПР ЖКТ при отсутствии патологии беременности $p = \frac{1}{1-2,178^{5,742-4,2947 \times 1}} = 0,19$, то есть низкая. В свою очередь вероятность развития ВПР ЖКТ при наличии в анамнезе патологии беременности $p = \frac{1}{1-2,178^{5,742-4,2947 \times 2}} = 0,945$, то есть высокая.

2.2. Методы исследования.

Мы использовали следующие методы: общеклинические, лабораторные, инструментальные, серологические, молекулярно-биологические, морфологические и статистические.

Основным материалом для сбора информации была самостоятельно разработанная индивидуальная карта обследования детей с детальным изучением анамнестических и клинических данных.

Определение массы тела детей проводили на поверенных весах с точностью 0,01 кг. Длину тела измеряли стандартной сантиметровой лентой с точностью до 0,1 см. Измерение окружности головы и грудной клетки проводили стандартной сантиметровой лентой. Уровень физического развития оценивали при помощи центильных номограмм предложенных в 2005 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) по результатам Многофокусного исследования по эталонам роста (МИЭР), проведенного в 1997-2003 гг. Величину длинны и массы тела, а также окружность головы и грудной клетки выражали в центилях стандартной популяции [54].

Всем больным при первичном поступлении в стационар, с учетом патологии, проводили общепринятые лабораторные и биохимические исследования. Исследовали общий анализ крови и мочи; определяли группу крови и резус фактор, общий белок и белковые фракции, электролиты крови, коагулограмму.

Лабораторные исследования включали следующие позиции.

Общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, цветной показатель, лейкоциты, СОЭ, лейкоцитарная формула, глюкоза крови).

Для определения показателей "красной" крови был использован гематологический анализатор BC-3000 plus, который является количественным автоматическим анализатором и дифференциальным счетчиком лейкоцитов для диагностического использования In Vitro.

Общий анализ мочи (количество, цвет, pH, удельный вес, белок, сахар, реакция, лейкоциты, эритроциты, эпителий, цилиндры, соли, бактерии).

Оценка показателей общего анализа мочи, в том числе солевого состава проводилась методом микроскопии осадка; определение содержания глюкозы, Ph, содержания ацетона проводилось с помощью тест полосок производства "Лахема" (г. Москва, Россия).

Биохимическое исследование включали следующие позиции.

Биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок, альбумин, α_1 глобулины, α_2 глобулины, β глобулины, γ глобулины, мочевины, общий холестерин, α -амилаза, липаза).

Электролиты крови K, Na, Fe, Ca, P, Mg, Zn.

Биохимические показатели и электролиты в крови больных определяли при помощи полностью автоматических гематологических анализаторов Swelab Alfa (Швеция), Easylyte (США), Elecsys 2010 (Швейцария) с дополнительными диагностическими наборами химическим реагентов для фотометрического определения концентрации веществ.

Комплекс диагностических исследований включал ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, нейросонографию, эхокардиографию, рентгенологическое исследование. Среди рентгенологических методов, в зависимости от вида патологии, использовали обзорную рентгенографию органов брюшной полости, контрастное исследование желудочно-кишечного тракта, контрастную ирригоскопию, пневмоирригоскопию.

С целью верификации порока развития ЖКТ проводили следующие исследования.

При атрезии пищевода рентгенограмму выполняли в вертикальном положении с захватом грудной и брюшной полости в прямой проекции с помощью рентгенологического комплекса RPD производства Россия. Вводили водорастворимое контрастное вещество (около 1 мл.) в верхний сегмент пищевода через назогастральный зонд. После выполнения рентгенограммы контрастное вещество удалялось с помощью аспиратора.

У больных с атрезией кишечника для уточнения уровня непроходимости, производили рентгенограммы в вертикальном положении в прямой проекции. Наличие двух газовых пузырей с уровнями жидкости - "симптом двойного пузыря" - подтверждал диагноз дуоденальной обструкции (рис. 2.1.). Аналогичный симптом выявляли и при ультразвуковом исследовании (рис. 2.2.).

У детей с дуоденальным стенозом вводили 50 мл воздуха в желудок через орогастральный зонд с последующей повторной рентгенографией в положении лежа на животе, что достоверно подтверждало наличие непроходимости. Клювообразная деформация или Z-образная конфигурация проксимальных отделов тощей кишки или заполнение их в виде спирали было характерно для мальротации или заворота средней кишки. Выполнение ирригографии в таких случаях позволяло исключить незавершенный поворот кишечника. При атрезии проксимальных отделов тощей кишки на рентгенограммах выявлялось небольшое количество уровней жидкости с газовыми пузырями и отсутствие газа в нижних отделах живота.

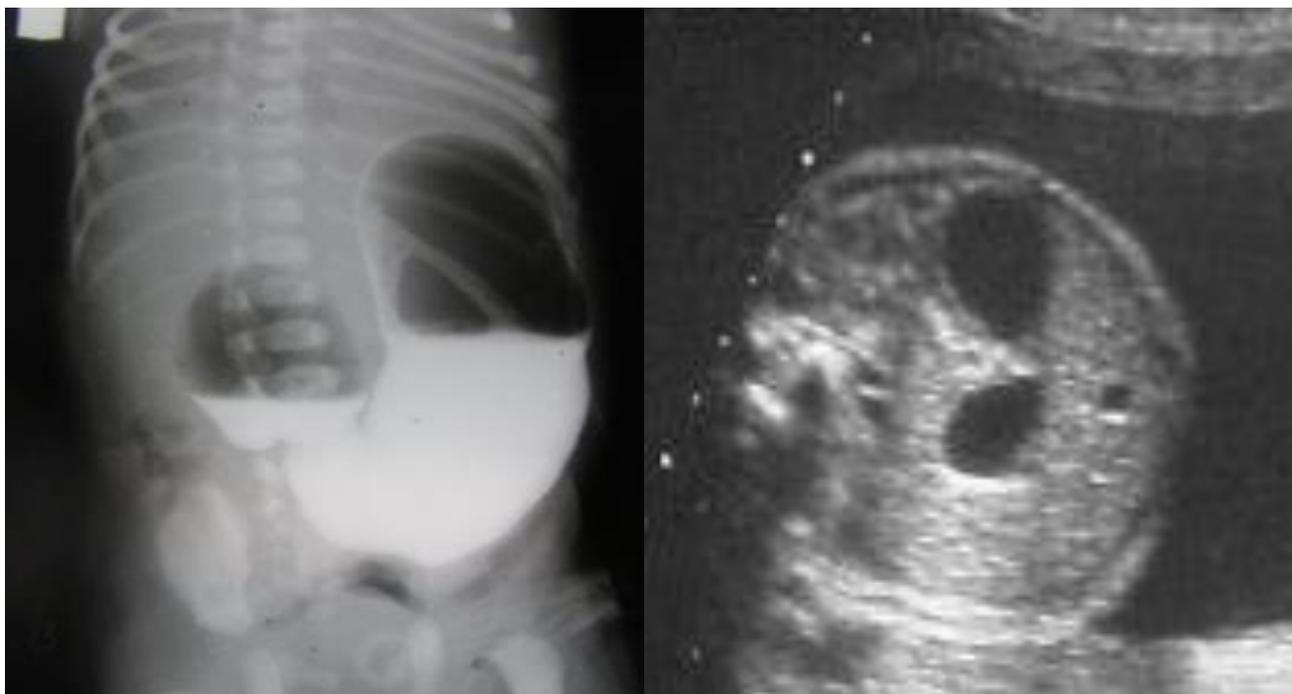


Рис. 2.1. Пассаж контрастного вещества по ЖКТ с Rö-контролем. Пациент С., 6 суток, МКСБ № 201. Дуоденальная атрезия.

Рис. 2.2. УЗИ органов живота пациента С., 6 суток, МКСБ № 201. Дуоденальная атрезия.

Ирригографию проводили на рентгенустановке "Вымпел"-КРД (Россия). Для контрастирования толстой кишки у новорожденных использовали 20% раствор верографина, у детей грудного возраста - суспензию сернокислого бария на 0,9% растворе NaCl (1:4). Рентгенограммы выполняли в двух проекциях - переднезадней и боковой.

УЗИ позволяло выявить аномальную форму головки поджелудочной железы, расширенные петли двенадцатиперстной кишки, а при выполнении доплеровского картирования кровотока - аномальный ход сосудов брыжейки. Исследование проводилось на многофункциональном аппарате Medison-Sonoace X 8 с функцией продольного и поперечного проецирования изображения и доплерографией.

У больных с атрезией анального отверстия и прямой кишки проводили инвертографию (исследование по Вангенстину) с помощью рентгенологического комплекса RPD (Россия). Проекцию нормативного анального отверстия маркировали предметом с высоким коэффициентом рентгеновских лучей. Ребенка

заворачивали в пеленку, оставляя ноги открытыми, помещали под экран рентгеновского аппарата и опускали вниз головой, придерживая за обе ноги. В этом положении делали снимок в двух проекциях. По расстоянию между газовым пузырем (слепой конец кишки) и меткой на промежности судили о высоте атрезии. При наличии ректальных фистул выполняли фистулографию (рис. 2.3.).

У больных с колостомой выполняли антеградную ирригографию (колостографию), которая позволяла более достоверно определить форму аноректального порока, наличие или отсутствие ректальной фистулы.



Рис. 2.3. Фистулография пациентки Ю., 4 суток, МКСБ № 16205. Атрезия анального отверстия и прямой кишки, ректовестибулярный свищ.

У детей с врожденным гипертрофическим пилоростенозом диагноз во всех случаях устанавливали при помощи УЗИ-исследования пилорического отдела желудка. Исследование проводилось на многофункциональном аппарате Medison-Sonoace X 8 с функцией продольного и поперечного проецирования изображения и доплерографией. Пилорический отдел рассматривали в продольном и поперечном направлениях после провокационного кормления. Критериями

постановки диагноза считали толщину мышечного слоя более 4 мм, длину пилорического отдела более 14 мм, увеличение его диаметра до 10-14 мм.

С целью выявления инфицированности и идентификации персистирующих внутриклеточных возбудителей ПБВ: Herpes Simplex Virus 1,2, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, Chlamydia Trachomatis, Toxoplasma gondii, использовали полимеразную цепную реакцию ПЦР. Выявление ДНК исследуемых возбудителей проводили в биологическом интраоперационном материале (слюна, содержимое пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки) и сыворотке крови. Данная реакция является высокочувствительной (80-95%), что позволяло верифицировать возбудителя даже в малых дозах. Для выявления вирусных агентов использовали метод ПЦР Real-time [109, 116, 149, 234].

Сбор материала проводили в стерильный одноразовый контейнер с завинчивающейся крышкой. Пробирки с суспензией (водянистые фекалии) центрифугировали при 10 000 об./мин. в течение 5 минут. Осветленный экстракт биоматериала использовали для выявления вирусных агентов Herpes Simplex Virus 1,2, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, Chlamydia trachomatis и Toxoplasma gondii.

Для выделения ДНК использовали набор "РИБО-преп" производства "AmpliSens" ЦНИИ Эпидемиологии (Москва, Россия).

Подготовленные пробы вносили в пробирки с раствором для лизиса, тщательно перемешивали на вортексе, центрифугировали для осаждения капель в течение 5 секунд, прогревали 5 минут при 65°C. После добавления раствора для преципитации, центрифугировали в течение 5 минут при 13 тыс. об./мин. Для исследования использовали осадок, содержащий выделенную ДНК.

Аmplификацию проводили на приборе "Rotor-Gene" (Австралия) с детекцией в режиме реального времени [85, 109].

Выделенную ДНК добавляли в пробирки с реакционной смесью, содержащей видоспецифические праймеры и TaqF полимеразу.

Для амплификации использовали программу "АmplиСенс-1", используемые данные представлены в табл. 2.3.

Таблица 2.3.

Данные программы "АмплиСенс-1" используемые для амплификации

Этап	Температура, °С	Продолжительность этапа	Измерение флуоресценции	Количество Циклов
1	95	15 мин	-	1
2	95	5 с	-	5
	60	20 с	-	
	72	15 с	-	
3	95	5 с	-	40
	60	30 с	FAM, HEX	
	72	15 с		

Полученные данные-кривые накопления флуоресцентного сигнала по каналам FAM, HEX анализировали с помощью программного обеспечения прибора.

По каналу - FAM/Green - регистрировали накопление продукта амплификации участка ДНК STI (внутренний контрольный образец), по каналу - HEX/Yellow - ДНК искомого агента.

Результаты интерпретировали на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции с пороговой линией (устанавливали в середине линейного участка прироста флуоресценции положительного контроля в логарифмической шкале), что соответствует наличию (или отсутствию) значения порогового цикла в соответствующей графе таблицы результатов (патент Украины № 104383, выдан 25.01.2016 г.).

С целью уточнения степени активности инфекционного процесса, вызванного возбудителями персистирующих внутриклеточных инфекций, проводили иммуноферментный анализ с выявлением специфических иммуноглобулинов класса G и M с использованием стандартного коммерческого набора реактивов ЗАО "ВЕКТОР-БЕСТ" (Россия). Данный метод среди серологических исследований является наиболее информативным, так как для его проведения используют специфические антигены, полученные путем генной инженерии. Коэффициент корреляции между результатами исследования при помощи ИФА и микроиммунофлуоресценции составил 0,78-0,79.

ИФА проводили количественным путем с использованием плазмы крови. Для получения плазмы забор крови производили из локтевой вены одноразовой иглой (диаметром 0,8-1,1 мм) в одноразовый шприц объемом 5 мл. Содержимое шприца аккуратно (без образования пены) переносили в одноразовую пластиковую пробирку типа "вакутайнер". Пробирку закрывали крышкой и для более быстрого формирования фибринового сгустка ставили в термостат на 30 мин. при температуре 37°С. После этого отделяли сгусток от стенок пробирки стерильной пастеровской пипеткой и на 1 час ставили в холодильник при температуре 2-8°С. В дальнейшем образцы центрифугировали при 3000 об./мин. На протяжении 10 мин. при комнатной температуре и собирали сыворотку [53]. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали при помощи планшетного ридера LABSYSTEMS iEMS Reader MF, BioRad (Финляндия) [62].

В связи с тем, что серологическая диагностика, которая основана только на определении титра специфических Ig G, не позволяла дифференцировать первичную инфекцию и реинфекцию (не всегда наблюдалось достоверное повышение уровня IgG у пациентов с реактивацией хронического процесса), проводили тест на определение avidности специфических Ig G.

Индекс avidности (ИА) антител исследуемых образцов сывороток рассчитывали (в %) по формуле, предложенной S. Inouye et al.:

$$\text{ИА} = \text{ОП}_1 \times 100 / \text{ОП}_2$$

где:

ОП₁- оптическая плотность в лунках с антителами после обработки денатурирующим агентом;

ОП₂- оптическая плотность в лунках с той же сывороткой после обработки раствором "сравнения" [162].

Обязательным условием для проведения расчета индекса avidности были положительные результаты иммуноферментного анализа к исследуемым возбудителям.

Интерпретировали расчетный индекс avidности антител для специфических IgG к CMV следующим образом:

- менее 40% определяли как низкий, что указывало на первичную инфекцию;

- 40-60% данный результат на авидность рассматривали как неопределенный. В этом случае рекомендовали повторить исследование через 2 недели;

- более 60% - высокий, что указывало на реинфекцию или реактивацию исследуемых инфекций.

Индекс авидности специфических антител класса G к HSV-1,2 трактовали следующим образом:

- менее 50% - низкоавидные антитела, что указывает на первичную инфекцию;

- более 50% - высокоавидные антитела, что указывало на хроническую инфекцию.

Индекс авидности специфических антител класса G к EBV трактовали следующим образом:

- менее 50% - низкоавидные антитела, что указывает на первичную инфекцию;

- более 50% - высокоавидные антитела, что указывало на хроническую инфекцию.

Индекс авидности специфических антител класса G к Ch.tr. трактовали следующим образом:

- менее 40% - низкоавидные антитела, что указывает на первичную инфекцию;

- более 60% - высокоавидные антитела, что указывало на хроническую инфекцию.

По результатам ПЦР биологического интраоперационного материала и/или сыворотки крови, ИФА с определением специфических Ig M, Ig G и их авидности, дифференцировали течение и степень активности инфекции, вызванной персистирующими внутриклеточными возбудителями. Используемые диагностические маркеры представлены в табл. 2.4.

Таблица 2.4.

**Диагностические маркеры дифференциальной диагностики активности
инфекционного процесса.**

Форма активности	Серологические маркеры	Вирусологические маркеры	Клинические маркеры
Первичная	IgM+/-, IgG-/+, Low Av (<0,2)	Вирус в биоматериале	В 10-20% случаев лихорадка, слабость, мононуклеоз.
Латентная	IgG+, High Av ($\geq 0,8$)	Вирус не обнаруживается	Нет
Персистентная	IgG+, High Av ($\geq 0,8$)	Вирус в биоматериале	Нет
Возвратная (реактивация, реинфекция)	IgM+/-, IgG+, High Av ($\geq 0,8$)	Вирус в биоматериале и крови	Лихорадка, слабость, мононуклеоз.
Активная манифестная	IgM+/-, IgG+, High Av ($\geq 0,8$)	Вирус в биоматериале и крови (высокая концентрация)	Поражение внутренних органов (гепатит, пневмония, энтероколит, менингоэнцефалит, хориоретинит)

Острое течение инфекционного процесса констатировали при положительных результатах ПЦР в биологическом интраоперационном материале и/или сыворотке крови, диагностических титрах специфических Ig M и Ig G с низким уровнем авидности.

Активную стадию хронического течения инфекционного процесса диагностировали при наличии ДНК указанных возбудителей в биологическом интраоперационном материале и/или сыворотке крови, диагностических значениях титра специфических антител класса G и их высокого уровня авидности.

Латентную стадию хронического течения инфекционного процесса документировали при негативных результатах ПЦР в биологическом интраоперационном материале и/или сыворотке крови, низком (допустимом по

данным инструкции проведения и оценки ИФА) титре специфических Ig G с высоким индексом авидности.

С целью изучения функционального состояния системы иммунных, регуляторных и эффекторных факторов межклеточного взаимодействия, проводили оценку активности провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, интерферонов, фактора некроза опухоли- α , как основных эндогенных полипептидных медиаторов, регулирующих течение физиологических процессов и регулирующих расстройства гомеостаза.

Для изучения цитокинового статуса (IL 1, IL 2, IL 6, IL 8, IL 10; интерферона (ИНФ) α , γ ; фактора некроза опухоли (ФНО) α , использовали стандартный набор реактивов ProCon, ООО "Протеиновый контур" (Россия, Санкт-Петербург).

Первичные интраоперационные биоптаты желудочно-кишечного тракта фиксировались в нейтральном забуференном формалине и по соответствующей методике проводилась заливка в парафин. Из каждого блока на санном микротоме СМ-2 изготавливались серийные срезы толщиной 5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, Вергоффу, Массону; проводили ШИК-реакцию. Морфологическое изучение проводили при помощи световой микроскопии в проходящем свете на исследовательском микроскопе KONUS 5605 BIOREX-3 с увеличением $\times 40$, $\times 200$, $\times 600$ [90].

2.3. Статистическая обработка полученных результатов.

Для решения поставленных задач использовали вычислительную технику и программное обеспечение. Вся медицинская информация (данные медицинских карт стационарного больного, результаты специальных исследований) заносилась в компьютерную базу данных в виде электронной таблицы Microsoft Office Excel.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи методов вариационной статистики. Для точной оценки количественных значений в работе определяли среднее выборочное значение и стандартную ошибку анализируемого признака ($M \pm m$):

$$\bar{X} = \frac{\sum vp}{n} \quad (2.1)$$

$$m = \frac{\delta}{\sqrt{n}}, \quad (2.2)$$

где $\sum vp$ - сумма доходов варианты и частот;

p - частота распространенности варианты.

n - общее число наблюдений, или количество выборки;

σ - стандартное отклонение для всей выборки, которое определяется по формуле:

$$\delta = \frac{\sum (v - \bar{x})^2 \times p}{n}, \quad (2.3)$$

где $(v - \bar{x})$ - отклонение варианты от среднего арифметического.

Для определения качественных признаков использовали показатель частоты распространенности, который выражается в абсолютном значении или в % и их стандартную ошибку $\pm m\%$. Величину доверительной ошибки P определяли по формуле:

$$m = \pm \sqrt{\frac{P \times q}{n}}, \quad (2.4)$$

где $q = 100 - P$; P - показатель; n - группа.

Если $n < 30$,

$$m = \pm \sqrt{\frac{P \times q}{n-1}}. \quad (2.5)$$

Расхождение между сравниваемыми величинами считали достоверными, если значение доверительной вероятности этих расхождений превышало 96% ($p < 0,05$).

Для сравнения средних величин в двух независимых группах данных использовали U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test), который является наибольшей непараметрической альтернативой t -критерия Стьюдента [122]. Расчет делали по формуле:

$$U = (n_1 \times n_2) + \frac{n_x \times (n_x + 1)}{2} - T_x, \quad (2.6)$$

где n_1 и n_2 - количество испытуемых в выборках 1 и 2;

T_x - большее из двух ранговых сумм;

n_x - количество испытуемых в группе с большей суммой баллов.

При изучении динамики изменения средних значений показателей в исследуемых группах (до и после лечения) использовали Т-критерий Вилкоксона (Wilcoxon test), который также является непараметрической альтернативой t-критерия сравнения средних в двух зависимых (объединенных) выборках [138].

Расчет проводили по формуле:

$$T = \sum R_r \quad (2.7)$$

где R_r - ранговые значения смещения с более редким знаком.

Для сравнения 2-х и более групп использовали множественный критерий Kruskal-Wallis.

При помощи метода бинарной логистической регрессии исследовали зависимость дихотомических переменных от независимых переменных, которые представляются любым видом шкалы.

Вероятность наступления события рассчитывали по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (2.8)$$

где $z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + a$,

X_i - значения независимых переменных,

a и b_i - коэффициенты, расчет которых является задачей бинарной логистической регрессии,

e - экспонента, которая равна 2,718.

Если p составляло меньше 0,5, предполагали, что событие не состоится; в другом случае предусматривалось наступление события с некоторой вероятностью $>0,5$.

Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции подобности. Мерой правдоподобности считали отрицательное удвоение значения логарифма этой функции - $2 \times \log(\text{Likelihood})$ (-2LL).

При сравнении структуры групп в % ($P \pm m$) использовали φ^* критерий Фишера (угловое превращение Фишера), который необходимый для сопоставления двух выборок по частоте распространенности эффекта (признака). Угловое превращение Фишера позволяло оценить вероятность расхождения между процентной частью двух выборок, в которых зарегистрирован исследуемый эффект. Расчет проводили по формуле:

$$\varphi^* = (\varphi_1 - \varphi_2) \times \sqrt{\frac{n_1 \times n_2}{n_1 + n_2}}, \quad (2.9)$$

где φ_1 - угол, который соответствует большей частице в %;

φ_2 - угол, который соответствует меньшей частице в %;

n_1 - количество наблюдений в выборке 1;

n_2 - количество наблюдений в выборке 2;

φ рассчитали по формуле:

$$\varphi = 2 \times \arcsin(\sqrt{P}), \quad (2.10)$$

где P - процентная частица, выраженная в частицах единиц.

Нулевую гипотезу о равных значениях признаков отбрасывали, и расхождение между сравниваемыми показателями считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Определение линейной связи между парой признаков выполняли методом корреляционного анализа. Для оценки степени линейной связи между парой признаков использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена R . В случае, когда расчетное значение коэффициента корреляции отличалось от 0 на уровне значимости $p < 0,05$, принималась гипотеза о наличии между исследуемыми признаками линейной корреляционной связи.

Анализ проводили с использованием пакетов программ статистического анализа MedStat (2004) и Statistica 5.5 (StatSoft Inc., 1999). Модели прогнозирования реализованы в среде табличного процессора Microsoft Office Excel.

ГЛАВА 3

ИНФИЦИРОВАННОСТЬ ПЕРСИСТИРУЮЩИМИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЖКТ

Внутриутробное инфицирование персистирующими внутриклеточными возбудителями в первом триместре беременности может быть причиной формирования врожденных пороков развития, в том числе и желудочно-кишечного тракта. Доказано, что у детей с пороками развития ЖКТ уже с первых месяцев жизни возникают различные проявления иммунной депрессии, которая проявляется вирусными, бактериальными или ассоциированными инфекциями, часто имеющими рецидивирующее и/или осложненное течение. В некоторых случаях это приводит к формированию ВПР, а также способствует развитию различного рода осложнений после хирургической коррекции порока. Одним из направлений оптимизации лечебных мероприятий пациентов с ВПР ЖКТ является выявление возможной взаимосвязи причины депрессии иммунитета и инфицированности персистирующими внутриклеточными возбудителями.

3.1. Клинические наблюдения по изучению течения врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у детей.

Анализ жалоб, особенности клинических проявлений ВПР ЖКТ 85 обследованных нами детей явились основой наблюдений, изложенных в этом разделе.

Сроки поступления новорожденных в стационар колебались от 6 часов до 4 суток. Общее состояние при поступлении у 48 детей (56,5%) было крайне тяжелым, у 37 (43,5%) - тяжелым.

Клинические проявления кишечной непроходимости зависели от вида обструкции, ее локализации, наличия сопутствующих заболеваний и степени выраженности интоксикации. Основными клиническими проявлениями были

многократная рвота желудочным или кишечным содержимым, вздутие и асимметрия живота, видимая перистальтика кишечника, отсутствие отхождения мекония. Пренатально диагноз врожденной кишечной непроходимости был установлен только в 18 случаях (21,2%).

Для обследования больных использовали принятый в клинике лабораторно-инструментальный мониторинг (общий анализ крови, коагулограмма, функциональные пробы печени, общий белок, показатели азотистого обмена, электролиты крови, кислотно-щелочной состав), выполняли эхокардиоскопию с доплерографией, УЗИ органов брюшной полости, почек, сонографию головного мозга.

Ведущую роль в диагностике кишечной непроходимости отводили рентгенологическим методам исследования. Выполнялась обзорная рентгенография брюшной полости в вертикальном положении, ирригография, контрастная рентгенография желудочно-кишечного тракта.

Клинические симптомы внутриутробного инфекционного процесса проявлялись сразу после рождения, либо в более поздние сроки раннего неонатального периода. Общие симптомы инфекционного заболевания были неспецифичны и весьма многообразны, вуалировались общей симптоматикой врожденной кишечной непроходимости. Большие трудности в дифференциальной диагностике возникали из-за сходства симптомов инфекционного токсикоза и дезадаптации, обусловленной перинатальной гипоксией, особенно у недоношенных новорожденных.

Наиболее значимые диагностические клинические симптомы ПВИ представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1.

Основные клинические симптомы ПВИ у наблюдавшихся пациентов

Система организма	Симптомы	Встречаемость
Дыхательная система	Тахипноэ или апноэ, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, цианоз	22,5±4,5%
Центральная нервная система	Летаргия, возбуждение, судороги, мышечная гипотония	17,3±4,1%
Пищеварительная система	Вздутие живота, отсутствие или вялое сосание, срыгивание, рвота, гепатоспленомегалия, диарея	97,1±1,8%
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия, брадикардия, нарушение микроциркуляции, артериальная гипотензия, расширение границ относительной сердечной тупости, глухость тонов	42,6±5,3%
Кожные покровы	Мраморно-сероватый цвет, геморрагическая сыпь	30,2±4,9%

Основные клинические проявления врожденной обструктивной патологии кишечной трубки отмечались в соответствии с нозологической конфигурацией и уровнем обструкции.

Клиническая симптоматика у пациентов с АП проявлялась сразу после рождения. У пациентов с атрезией пищевода (20 наблюдений - 23,5%) ранний дисфагический синдром проявлялся обильными пенистыми выделениями изо рта. Если АП не была своевременно диагностирована, то при попытке кормления через рот у ребенка возникали кашель, поперхивание и приступы цианоза, в итоге возникала аспирация и дыхательные расстройства. Описанная клиническая симптоматика была наиболее выраженной у пациента с верхним трахеопищеводным свищом (1 наблюдение - 5,0%). С диагнозом "АП, нижний ТПС" наблюдались 18 детей (90,0%). У 1 ребенка (5,0%) диагностирована атрезия пищевода с верхним и нижним ТПС.

Наиболее простым и информативным методом диагностики атрезии пищевода являлось его зондирование. Во всех случаях с целью уточнения диагноза и верификации типа порока проводили рентгенологическое

исследование органов грудной и брюшной полости в вертикальном положении в прямой проекции. Через назогастральный зонд в верхний сегмент пищевода вводили водорастворимое контрастное вещество в объеме 1-1,5 мл.

С дигестивной атрезией обследовано 13 детей (15,3%). Детей с дуоденальной и высокой тощекишечной атрезией было 8 (61,5%). Клинические проявления обычно возникали спустя 6-12 часов после рождения, отмечалась рвота застойным желудочным содержимым, в большинстве случаев с примесью желчи. Если атрезия локализовалась ниже фатерова соска, то симптомы появлялись после 20 часов жизни. Отмечали единоразовое отхождение светлого мекония в небольшом количестве, однако у 30% пациентов с дуоденальной атрезией и у 20% с проксимальной тощекишечной атрезией отмечалось скудное порционное отхождение мекония в течение непродолжительного времени. Новорожденные теряли в весе. У ряда больных (5%) рвота сопровождалась аспирацией.

По срокам госпитализации новорожденные поступили в первые 3 суток жизни в 37% случаев, остальные 63% поступили на 4 сутки жизни и позднее. Более ранняя госпитализация отмечалась в группе больных с низкой кишечной непроходимостью ввиду наличия более яркой клинической картины и быстрого ухудшения состояния новорожденного, тогда как при высокой обтурационной непроходимости состояние больного длительное время оставалось стабильным. В группе больных с высокой кишечной непроходимостью в половине случаев была частичная обструкция ЖКТ, поэтому сглаженность клинических симптомов привела к более поздней диагностике и поздней госпитализации в хирургический стационар.

При общем осмотре таких пациентов общее состояние оставалось стабильным тяжелым, дыхательные расстройства не отмечались. Иктеричность кожных покровов выявлена у 40% детей с атрезией проксимальных отделов кишечника. При осмотре живота отмечалось вздутие эпигастральной области и западение гипо- и мезогастрия. После постановки орогастрального зонда вздутие эпигастральной области исчезало. Пальпаторно живот был мягким, на

пальпацию его дети не реагировали. Аускультативно перистальтические шумы не выслушивались.

С целью уточнения уровня непроходимости производили рентгенологическое исследование в вертикальном положении в прямой и боковой проекциях. Наличие двух газовых пузырей с уровнями жидкости подтверждало диагноз дуоденальной обструкции. При атрезии проксимального отдела тощей кишки на рентгенограммах, помимо симптома "двух желудков", обнаруживали уровень жидкости и газовый пузырь в проекции атрезированного сегмента, отсутствие газа в нижних отделах живота. Ультразвуковое исследование также позволяло выявить наличие двух газовых пузырей, аномальную форму головки поджелудочной железы и дилатированную двенадцатиперстную кишку.

Вздутие живота отмечалось у всех детей с низкой кишечной непроходимостью. При этом была видна контурация растянутых кишечных петель на передней брюшной стенке, в 60% случаев визуализировали перистальтику. Выраженное вздутие живота в ряде случаев приводило к респираторным расстройствам, связанным с компрессией диафрагмы, наблюдалось тахипноэ. Рвота чаще всего начиналась с первых суток жизни. Содержимое рвотных масс было представлено тонкокишечным содержимым и застойной желчью. Стул отсутствовал с рождения. При общем осмотре у всех больных отмечалось снижение двигательной активности. Иктеричность кожных покровов наблюдалась у 20% детей. После рвоты размеры живота не изменялись, сохранялась контурация перерастянутых петель кишки на передней брюшной стенке. Перкуторно определялся тимпанит во всех отделах живота. Аускультация была не информативной. Дети реагировали на пальпацию живота болезненными гримасами.

Для подтверждения диагноза всем новорожденным проводили рентгенографию в вертикальном положении в прямой и боковой проекциях. Ирригография во всех случаях тонкокишечной и дуоденальной атрезии

подтверждала гипоплазию толстой кишки. Всем больным проводили УЗИ-исследование, которое позволяло выявить расширенные петли кишечника.

При поступлении новорожденного с аноректальной атрезией тщательно осматривалась промежность для выявления промежностных свищей, у девочек обязательно проводилась ревизия преддверия влагалища с помощью мягкого зонда. Объем лабораторной диагностики, кроме анализов крови, свертываемости, показателей белков, билирубина, креатинина, коагулограммы, определения группы крови, обязательно включал исследование мочи для исключения уретральных свищей у мальчиков. Также выполняли НСГ, УЗИ брюшной полости и почек, ЭхоКГ, ЭКГ, рентгенографию грудной полости, по показаниям - уретроцистографию.

При безсвищевой форме атрезии анального отверстия и прямой кишки, которая была диагностирована у 10 новорожденных (62,5%), первые клинические проявления появлялись сразу после рождения. Медицинский персонал отмечал задержку отхождения мекония, при осмотре выявляли отсутствие анального отверстия. В проекции ануса обнаруживали гипертрофированный кожный валик или углубление, вокруг которого определялись радиально расположенные складки. В случае низкой формы атрезии кожа в проекции анального отверстия была истончена и представлена тонкой перепонкой, через которую просвечивался меконий. При крике или натуживании ребенка определялся симптом "толчка". В конце первых суток у больных возникали симптомы низкой кишечной непроходимости: вздутие живота, рвота содержимым желудка, затем с примесью желчи.

Свищевая форма аноректальной атрезии была диагностирована у 6 детей (37,5%). Первоначальными клиническими проявлениями были беспокойство ребенка, задержка отхождения мекония, в дальнейшем происходило частичное опорожнение кишечника через свищевой ход. При осмотре промежности наружное свищевое отверстие определяли в непосредственной близости от нормального местоположения ануса, или на различном расстоянии от него по ходу срединного шва промежности, вплоть до полового члена. При широком

свище функция опорожнения кишечника в первые месяцы жизни была удовлетворительной. Затруднение акта дефекации и запоры наступали после введения прикорма. При узком свищевом ходе запоры нарастали с первых дней жизни.

С целью определения высоты атрезии прямой кишки выполняли инвертограмму по Вангестину. При этом соблюдали 2 условия:

1) исследование выполняли не менее чем через 18 часов от момента рождения ребенка, чтобы газ успел заполнить дистальные отделы ободочной и прямой кишки;

2) рентгенограмму выполняли строго в боковой проекции, так как при смещении больного могло произойти сближение относительно друг друга купола атрезированной кишки и метки в проекции предполагаемого ануса.

Как правило, всех детей со свищевыми формами анальной атрезии без нарушения функции опорожнения кишечника выписывали домой под наблюдение педиатра и хирурга. Оперативное лечение в таких случаях проводили в возрасте от 6 мес. до 1 года.

При этом виде порока развития отмечалось наибольшее количество сопутствующей патологии - 74,9% (21 новорожденный). Чаще встречались врожденные пороки сердца - 28,6%, урологические пороки (гидронефроз, гипоспадия, уретерогидронефроз) - 10,7%, костные аномалии (косолапость тяжелой степени, врожденный вывих бедра) - 7,1% (табл. 3.2.).

Таблица 3.2.

Сопутствующие пороки развития при аноректальных атрезиях у новорожденных (n=28)

Порок развития	Количество случаев	%
Врожденный порок сердца	8	28,6
Урологические аномалии	3	10,7
Аномалии костной системы	2	7,1
Синдром Дауна	2	7,1
Незаращение неба	2	7,1
Повреждение ЦНС	2	7,1
Диафрагмальная грыжа	1	3,6
Кисты печени	1	3,6
Всего:	21	74,9

Частота недоношенности при аноректальных пороках составила 17,9% (5 пациентов). Антенатально ни в одном случае аноректальная аномалия не была диагностирована.

У 9 новорожденных (32,1%) была высокая атрезия прямой кишки, у 4 (14,3%) - промежуточная форма атрезии, у 12 (42,9%) - низкая атрезия прямой кишки, в 2 случаях (10,7%) - промежностная эктопия ануса и у одного пациента - анальная мембрана. В 39,3% случаев (11 пациентов) была свищевая форма аноректальной атрезии: свищи во влагалище – 2 наблюдения, в преддверие влагалища – 6 наблюдений, на промежность – 3 наблюдения.

2 пациента поступили с осложнением в виде перфорации сигмовидной кишки и мекониевым перитонитом, что связано с поздней диагностикой порока развития. Большинство больных - 85,7% (24 ребенка) поступили на 1 сутки жизни, так как диагноз отсутствия анального отверстия в типичном месте обычно не вызывал затруднений при внимательном осмотре промежности новорожденного. 14,3% (4 новорожденных) госпитализированы в возрасте более 6 суток - это больные со свищевыми формами атрезии, у которых частично опорожнялась прямая кишка. Поступление на 2-4 сутки жизни связано с поздней транспортировкой больного из отдаленных районов Донецкой области.

Во всех случаях врожденного гипертрофического пилоростеноза основной жалобой были рвота и срыгивание. В большинстве случаев (85%) рвота появлялась на 3-4-й неделе жизни, как правило, без примеси желчи, "фонтаном" и в начале заболевания носила ундулирующий характер. Отмечалось прогрессивное снижение массы тела. Стул был скудным, темно-коричневого или зеленого цвета. У всех больных отмечена олигоурия, гиперстенурия.

При осмотре живота обращала внимание контурация желудка на передней брюшной стенке, западение нижних отделов и гиперперистальтика желудка в виде "песочных часов". При глубокой пальпации живота определяли гипертрофированный пилорус по типу "оливы". Этот диагностический прием выявлен у 15% детей с пилоростенозом. Пальпация облегчалась при опорожнении желудка в результате рвоты или постановки орогастрального

зонда. Подтверждали диагноз во всех случаях при помощи УЗИ пилорического отдела желудка в продольном и поперечном направлениях. Критериями постановки диагноза считали толщину мышечного слоя более 4 мм, длину пилорического отдела более 14 мм, увеличение его диаметра до 10-14 мм.

Одним из важных и информативных показателей здоровья у детей является уровень физического развития, результаты оценки которого отображают совокупность факторов, которые влияют на организм ребенка. Результаты анализа показателей физического развития детей с ВПР ЖКТ представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3.

Показатели физического развития обследованных детей основной группы с врожденными пороками развития ЖКТ (n=85)

Показатели физического развития	ВПР ЖКТ (n=85)					
	Общее количество (n=85)		Инфицированные пациенты (n=42)		Неинфицированные пациенты (n=43)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Среднее, гармоничное	7	8,3	3	7,2	4	9,3
Нижесреднее, гармоничное	13	15,3	4	9,5	9	20,9
Вышесреднее, гармоничное	4	4,7	0	0	4	9,3
Среднее, дисгармоничное	26	30,6	13	30,9	13	30,3
Нижесреднее, дисгармоничное	32	37,6	21	50,0	11	25,6
Вышесреднее, дисгармоничное	3	3,5	1	2,4	2	4,6

Данные табл. 3.3 свидетельствуют о том, что гармоничное физическое развитие среднего уровня было документировано только у 7 детей (8,3%), причем в обеих подгруппах число детей было сопоставимым (3 ребенка, 7,2% и 4 ребенка, 9,3% соответственно). Следует отметить, что больше половины (63 ребенка, 74,1%) пациентов с врожденными пороками ЖКТ имели дисгармоничное

физическое развитие, при этом дисгармоничное физическое развитие среднего уровня выявлено у 26 пациентов (30,6%), дисгармоничное физическое развитие низесреднего уровня - у 32 пациентов (37,6%) и дисгармоничное физическое развитие вышесреднего уровня - у 3 пациентов (3,5%).

Чаще дисгармоничное физическое развитие было констатировано у детей группы с врожденными аномалиями ЖКТ на фоне ПВИ (83,3%) чем у детей группы с ВПР ЖКТ без ПВИ (60,5%). Также дисгармоничное физическое развитие низесреднего уровня чаще документировали у пациентов с врожденными пороками ЖКТ на фоне ПВИ, чем у пациентов без ПВИ (соответственно 50,0% и 25,6%). В 20,9% случаев у детей с врожденными пороками ЖКТ без ПВИ выявлено гармоничное развитие низесреднего уровня (в группе детей на фоне ПВИ - 9,5%). Гармоничное физическое развитие вышесреднего уровня было документировано только в группе детей с врожденными пороками ЖКТ без инфекционного процесса - 9,3%. Таким образом, 91,8% пациентов с врожденными аномалиями ЖКТ имели различные нарушения физического развития.

3.2. Инфицированность пациентов с пороками развития кишечной трубки персистирующими внутриклеточными возбудителями.

Результаты иммуноферментного анализа сыворотки крови 85 пациентов с врожденными пороками развития ЖКТ группы исследования представлены на рис. 3.1. Исходя из данных, представленных на рис. 3.1, у 42 пациентов (49,4%) были выявлены специфические IgG к персистирующим внутриклеточным возбудителям. При этом 27 пациентов (31,8±5,0%) с ВПР ЖКТ имели специфические IgG к одному возбудителю и 15 обследованных (17,6±4,0%) с врожденными пороками ЖКТ - к 2 и более возбудителям.

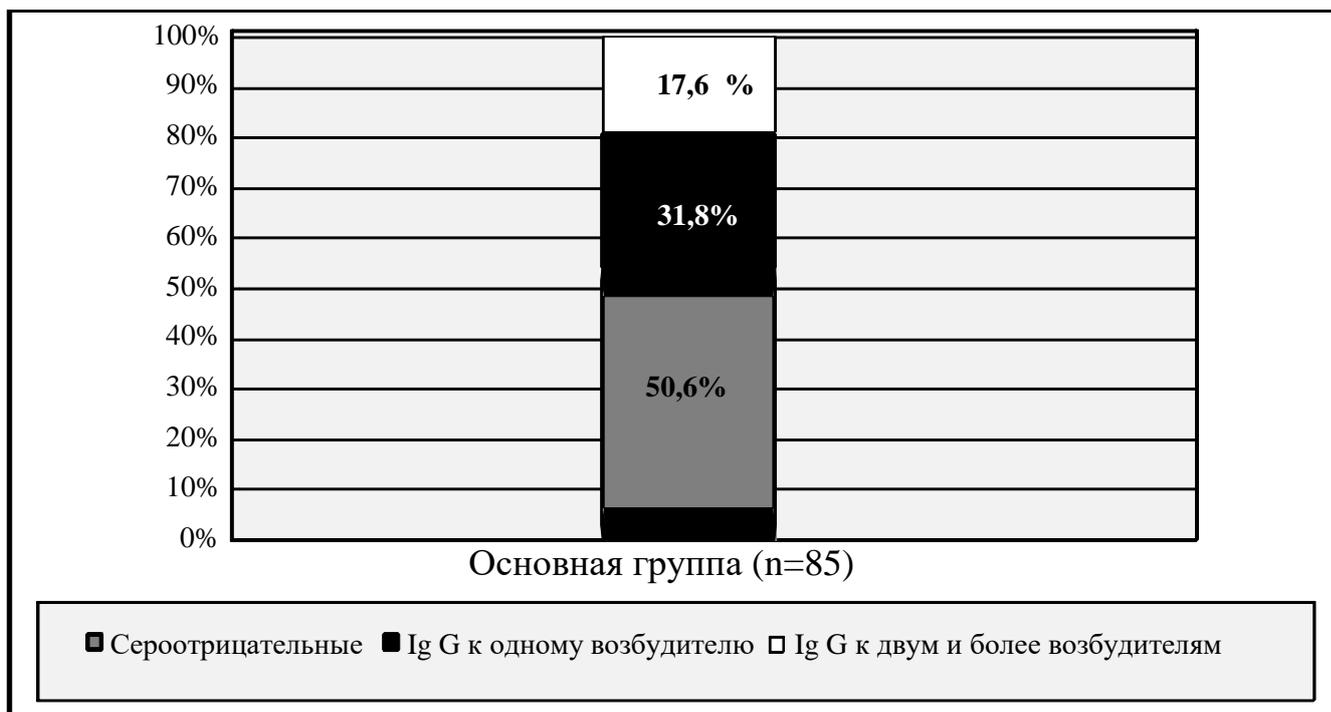


Рис. 3.1. Наличие специфических Ig G к персистирующим внутриклеточным возбудителям у детей с врожденными пороками развития ЖКТ основной группы.

Распределение обследованных пациентов с врожденными пороками развития ЖКТ в зависимости от числа возбудителей ПВИ, к которым были выявлены специфические Ig G, представлены на рис. 3.2.

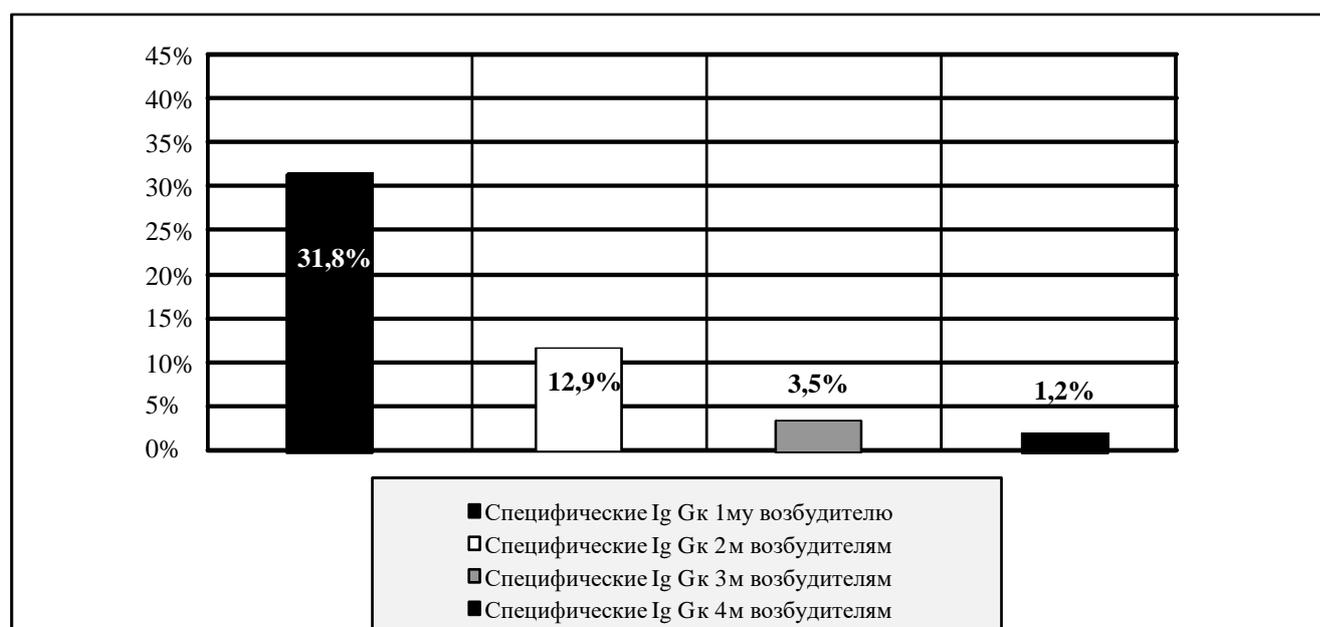


Рис. 3.2. Специфические Ig G к возбудителям персистирующих внутриклеточным инфекций у пациентов с врожденными пороками ЖКТ.

Согласно данным рис. 3.2, у 27 сероположительных пациентов ($31,8\pm 5,0\%$) с ВПР ЖКТ были выявлены специфические иммуноглобулины класса G к одному возбудителю ПВИ, у 11 пациентов ($12,9\pm 3,6\%$, $p<0,05$) - к двум, у 3 обследованных пациентов ($3,5\pm 1,9\%$, $p<0,05$) - к трем возбудителям и у 1 пациента ($1,2\pm 1,1\%$, $p<0,05$) - к четырем возбудителям одновременно.

Данные о возбудителях, которыми были инфицированы дети основной группы, представлены в табл. 3.4.

Таблица 3.4.

Возбудители ПВИ, к которым был выявлен один вид специфических Ig G у обследованных детей

Возбудители	Основная группа (n=85)	
	Абс.	%, M±m
CMV	13	15,3±3,8
HSV-1,2	6	7,0±2,7
Ch.tr.	4	4,7±2,2
Tox.g.	2	2,4±1,6
EBV	2	2,4±1,6
Всего	27	31,8±5,0

В соответствии с данными табл. 3.4, наиболее частым возбудителем у инфицированных детей основной группы с врожденными пороками развития ЖКТ был CMV $15,3\pm 3,8\%$. Высокий уровень авидности выявлен у 3 больных ($23,1\%$), что свидетельствует о хроническом течении инфекционного процесса.

Анти-CMV Ig G достоверно чаще выявлялись по сравнению с HSV-1,2 ($7,0\pm 2,7\%$, $p<0,05$), Ch.tr. ($4,7\pm 2,2\%$, $p<0,05$), Tox.g. ($2,4\pm 1,6\%$, $p<0,05$) и EBV ($2,4\pm 1,6\%$, $p<0,05$). У 90,9% обследованных пациентов были изолированные дигестивные пороки развития ЖКТ, у 9,1% - сочетанные, при этом 72,7% пациентов страдали врожденным гипертрофическим пилоростенозом.

Специфические Ig G к двум возбудителям ПВИ были выявлены у 11 детей ($12,9\pm 3,6\%$) с ВПР ЖКТ. Соответствующие данные представлены в табл. 3.5.

Таблица 3.5.

Ассоциации двух возбудителей персистирующих внутриклеточных инфекций, к которым выявлены специфические Ig G у пациентов с ВПР ЖКТ (n=85)

Возбудители, которые вошли в ассоциации	Пациенты с ВПР ЖКТ (n=85)	
	Абс.	%, M±m
CMV + HSV-1,2	6	7,0±2,7*
CMV + EBV	2	2,4±1,6
CMV + Ch.tr.	2	2,4±1,6
CMV + Tox.g.	1	1,1±1,1
Всего	11	12,9±3,6

Примечание. * - расхождение вероятно ($p < 0,05$) по сравнению с другими ассоциациями

Во всех случаях МИКСТ-инфекций у пациентов с пороками развития ЖКТ специфические Ig G сочетались с CMV. Наиболее часто встречалась ассоциация специфических Ig G к CMV и HSV-1,2. Другие ассоциации (CMV+EBV, CMV+Ch.tr., CMV+Tox.g.) диагностированы намного реже. Обращало внимание наличие у инфицированных пациентов с ВПР ЖКТ значительное превышение допустимых концентраций специфических Ig G к HSV-1,2, CMV, и Ch.tr. (в 9-12 раз).

В этой группе обследованных пациентов сочетанные пороки развития ЖКТ встречались чаще по сравнению с изолированными ($85,7 \pm 10,6\%$ и $14,3 \pm 10,6\%$ соответственно, $p < 0,05$).

Специфические Ig G к трем возбудителям ПВИ выявлены у 3 пациентов ($3,5 \pm 1,9\%$) с пороками ЖКТ. Во всех случаях в ассоциации входили CMV и HSV-1,2. У 2 пациентов выявили ассоциированные Ch.tr. ($2,4 \pm 1,6\%$) и у 1 пациента ($1,2 \pm 1,1\%$) Tox.g.

У всех пациентов, инфицированных 3 возбудителями, уровень высокоavidных специфических Ig G к HSV-1,2, Ch.tr., CMV был значительным, в 8-11 раз превышающим допустимые концентрации.

У всех пациентов данной группы имели место сочетанные пороки развития ЖКТ. 2 ребенка родились со второй степенью недоношенности и 1 ребенок с 3 степенью недоношенности.

Специфические Ig G к четырем возбудителям персистирующих внутриклеточных инфекций мы наблюдали у 1 пациента (1,2±1,1%). В состав данной ассоциации вошли CMV+HSV-1,2+Ch.tr.+Tox.g. У этого пациента зарегистрировали высокоavidные специфические Ig G в титрах, значительно превышающих допустимую концентрацию в 8-11 раз. Определение критерия Фишера констатировало наличие статистически значимого расхождения между группами детей, инфицированных одним и четырьмя возбудителями ПВИ ($\phi^1=2,04$ при $p^1=0,021$). Атрезия пищевода у этого больного сочеталась с врожденными пороками сердца (открытым артериальным протоком, дефектом межпредсердной перегородки), а также недоношенностью 3 степени.

Проведенный непараметрический корреляционный анализ Спирмена выявил прямую, средней силы достоверную связь ($r=+0,39$; $p=0,004$) между инфицированностью персистирующими внутриклеточными возбудителями и наличием порока развития ЖКТ. Таким образом, всем новорожденным с врожденными пороками ЖКТ целесообразно проводить исследование на инфицированности ВУИ.

Расчет вероятности развития врожденного порока ЖКТ при помощи бинарной логистической регрессии для инфицированных ($a=2$) и неинфицированных ($a=1$) детей показал, что $z=0,208-3,69608 \times a$. То есть, вероятности развития врожденного порока ЖКТ для инфицированных пациентов составляет $p = \frac{1}{1-2,178^{0,208-3,69608 \times 2}} = 0,766$ - 76,6%. В свою очередь, вероятность развития врожденного порока ЖКТ для неинфицированных пациентов составляет $p = \frac{1}{1-2,178^{0,208-3,69608 \times 1}} = 0,075$, то есть 7,5%.

Инфицированность пациентов с врожденными пороками ЖКТ возбудителями персистирующих внутриклеточных инфекций составила 49,4±5,4%. При этом инфицированность одним возбудителем наблюдалась у 31,8±5,0% обследованных, двумя и более возбудителями – у 17,6±4,0% обследованных пациентов. Наиболее частым возбудителем ПВИ у инфицированных пациентов с ВПР ЖКТ был CMV (25 детей, 59,2±7,5%). По сравнению с ним, инфицированность HSV-1,2 (13 детей, 30,9±7,0%), Ch.tr.

(7 детей, $16,7 \pm 5,6\%$), EBV (5 детей, $11,9 \pm 4,9\%$) была достоверно реже. У всех инфицированных пациентов с ВПР ЖКТ регистрировались высокоavidные специфические Ig G, в 8-12 раз превышающие максимальные значения диагностических концентраций. Обращало внимание, что у пациентов с ВПР ЖКТ, инфицированных тремя и более возбудителями ПВИ, достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались сочетанные пороки развития и недоношенность.

3.3. Активная (репликативная) стадия инфекции, обусловленной персистирующими внутриклеточными возбудителями, у детей с пороками развития ЖКТ.

Данные наличия ДНК в интраоперационном биологическом материале у инфицированных пациентов, которые свидетельствуют об активности ПВИ, представлены на рис. 3.3.

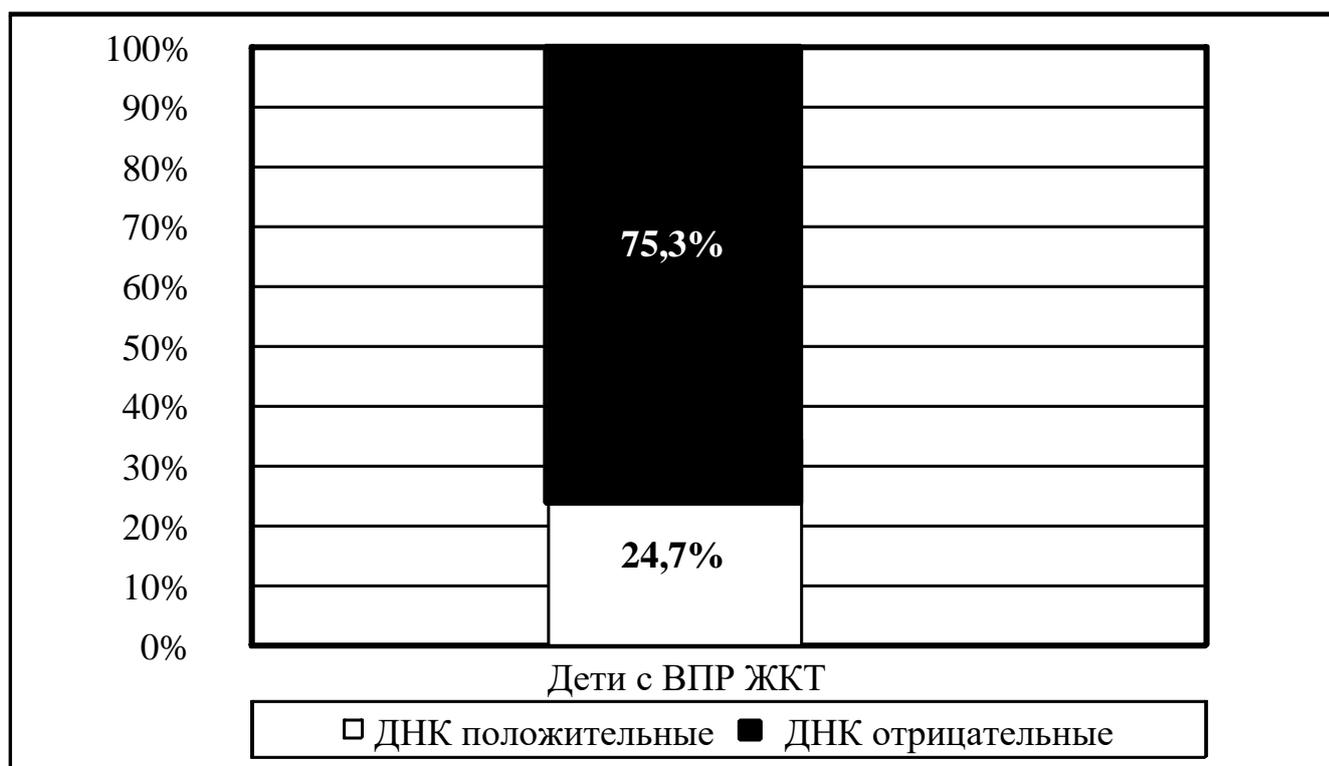


Рис. 3.3. Наличие ДНК в интраоперационном биологическом материале у пациентов с пороками развития ЖКТ.

На рис. 3.3 иллюстрировано, что у 21 инфицированного пациента ($24,7 \pm 4,6\%$) с врожденными пороками развития ЖКТ выявлена активная (репликативная) стадия ПВИ. В том числе у 17 пациентов ($20,0 \pm 4,2\%$) с врожденными пороками ЖКТ выявлена активная (репликативная) стадия инфекции, обусловленной одним возбудителем. У 4 пациентов ($4,7 \pm 2,2\%$) выявлена ассоциация двух и более возбудителей.

Характеризируя активный инфекционный процесс, следует отметить, что фаза репликации CMV имела место только у 14 детей ($16,5 \pm 3,9\%$), при этом у 8 пациентов выявлены ДНК и анти-CMV Ig G и у одного пациента - ДНК и анти-CMV Ig G + анти-HSV-1,2 Ig G. В 4 случаях ($4,7 \pm 2,2\%$) у пациентов с ВПР ЖКТ были выявлены ДНК к МИКСТ-цитомегаловирусной инфекции: у 1 ребенка - CMV и Ch.tr.; у 1 ребенка - CMV и Tox.g.; у 1 ребенка - CMV и EBV и у одного ребенка CMV, Ch.tr. и HSV.

У 4 пациентов ($4,7 \pm 2,2\%$) с пороками ЖКТ была констатирована активная стадия HSV-1,2. В 2 случаях у пациентов группы исследования были выявлены ДНК и анти-HSV-1,2 Ig G и у одного пациента ДНК и специфические антитела к МИКСТ-герпесвирусной инфекции (CMV и HSV-1,2).

Репликативная стадия EBV инфекции имела место только у 2 пациентов с пороками ЖКТ - в 2,4% случаев. У одного пациента была выявлена инфицированность только EBV, в одном случае - CMV и EBV.

Активная стадия Ch.tr. была выявлена у 3 обследованных пациентов ($3,5 \pm 1,9\%$), при этом у двух детей документирована инфицированность МИКСТ-инфекцией (CMV+HSV-1,2+Ch.tr. и CMV+Ch.tr.), у одного ребенка - ДНК только к Ch.tr.

Наиболее часто у пациентов, страдающих активной моноинфекцией, были только изолированные пороки развития (пилоростеноз - в 38,1% случаев, дигестивная атрезия - у 28,6% обследованных) по сравнению с сочетанными (ВОПК и врожденный порок сердца - у 19,1% обследованных). Только у 4 пациентов ($4,7 \pm 2,2\%$) с изолированными пороками ЖКТ регистрировали активную стадию, которая была обусловлена ассоциацией двух и более

возбудителей ПВИ, наиболее часто из которых верифицировался CMV. ДНК этого возбудителя присутствовала в сыворотке крови у всех пациентов в различных ассоциациях: с Ch.tr. (2 пациента), с EBV (1 пациент), с HSV-1,2 (1 пациент) и с Tox.g. (1 пациент). У 16 пациентов (76,2%) с активной стадией инфекции, обусловленной ассоциацией персистирующих внутриклеточных возбудителей, были сочетанные пороки развития ЖКТ, у 5 обследованных (23,8%) - изолированные.

Таким образом, среди обследованного контингента активная (репликативная) стадия инфекции, обусловленная персистирующими внутриклеточными возбудителями, выявлена у $24,7 \pm 4,6\%$ обследованных. При этом репликативная стадия МИКСТ-инфекции была выявлена только у $4,7 \pm 2,2\%$ пациентов с пороками ЖКТ. Наиболее часто встречающимися возбудителями (в том числе в разных ассоциациях) были CMV (66,7%), и HSV-1,2 (54,2%). У 16 пациентов (76,2%) с активной стадией инфекции, обусловленной ассоциацией персистирующих внутриклеточных возбудителей, были сочетанные пороки развития ЖКТ, у 5 обследованных (23,8%) - изолированные. В основной группе в подгруппе инфицированных пациентов осложнения после оперативной коррекции порока документировали у $47,6 \pm 10,9\%$ случаев. Вирусный пейзаж у этих пациентов был следующим. Среди 8 детей с двусторонней госпитальной пневмонией у 2 пациентов диагностировали CMV + HSV-1,2, у одного пациента CMV + HSV-1,2 + Ch.tr., по одному случаю EBV и Tox.g., у 2 пациентов Ch.tr. и у 1 пациента CMV + EBV. Среди 2 пациентов с послеоперационным перитонитом диагностировали следующие ассоциации внутриклеточных возбудителей CMV + Tox.g. и CMV + Ch.tr.

3.4. Цитокиновый статус детей с врожденными пороками развития ЖКТ.

Проведенные исследования установили, что почти половина детей с врожденными пороками развития ЖКТ инфицированы персистирующими внутриклеточными возбудителями ($49,4 \pm 5,4\%$). Возбудители персистирующих

внутриклеточных инфекций депонируются не только в нервных ганглиях, но и в иммунocyтaх, вызывая напряженность иммунной системы и постоянно активируя ее. Это способствует развитию иммунного дисбаланса с нарушением клеточного и гуморального звеньев иммунитета, главными регуляторами которого являются цитокины. У пациентов группы исследования произведено изучение активности различных групп цитокинов, способных контролировать и определять длительность течения воспалительного процесса.

Показатели цитокинового статуса у пациентов с пороками развития ЖКТ, ассоциированными с инфекционным процессом различной степени активности, обусловленным персистирующими внутриклеточными возбудителями, и неинфицированных детей, представлены в табл. 3.6.

Таблица 3.6.

Показатели цитокинового статуса у детей с ВПР ЖКТ с различной степенью активности ПВИ и неинфицированных детей основной группы (n=85)

Цитокины, нг/мл	Инфицированные дети (n=42)		Неинфицированные дети (n=43)	Показатель Kruskal-Wallis	
	Активная стадия ПВИ (n=21)	Латентная стадия ПВИ (n=21)		H	P
IL 1	347,91±10,81*: ¹	192,09±10,69 ¹	40,63±4,22	65,79	<0,05
IL 2	401,18±24,22 ¹	383,49±61,76 ¹	50,51±3,01	46,08	<0,05
IL 6	79,32±2,91*: ¹	27,08±2,57 ¹	24,16±3,1	54,01	<0,05
IL 8	26,51±2,71 ¹	35,62±4,13 ¹	14,11±2,33	63,07	<0,05
IL 10	9,47±1,88	9,09±1,94	8,66±1,16	2,46	<0,29
ФНО-α	70,19±1,73*: ¹	44,36±4,03	22,56±3,29	57,61	<0,05
ИНФ-α	4,25±0,69	5,32±1,70	4,05±1,03	9,11	<0,01
ИНФ-γ	381,55±17,77*: ¹	189,11±16,52 ¹	14,18±1,98	65,79	<0,05

Примечание:

- * - расхождение достоверно (p<0,05) по сравнению с ДНК-отрицательными пациентами;
- ¹ - расхождение достоверно (p<0,05) по сравнению с неинфицированными пациентами.

Согласно данным табл. 3.6, у пациентов основной группы с репликативной стадией инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями, выявлено увеличение средних величин показателей провоспалительных интерлейкинов (IL 1, IL 2, IL 6), ИНФ- γ и ФНО- α в сыворотке крови, с одномоментным снижением противовоспалительных интерлейкинов (IL 8 и IL 10), ИНФ- α . У пациентов с пороками развития ЖКТ и активной стадией ПВИ средние концентрации IL 1, IL 6, ИНФ- γ и ФНО- α были достоверно выше по сравнению с пациентами с латентной стадией ПВИ. Средний уровень титра ИНФ- α , IL 10 не имел достоверных расхождений в сравниваемых группах. У ДНК-отрицательных пациентов с ВПР ЖКТ средние показатели активности IL 8 были выше по сравнению с пациентами с активной стадией инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями.

Сравнение средних величин показателей провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у ДНК-положительных пациентов с ВПР ЖКТ и группы неинфицированных пациентов показало, что уровень IL 1, IL 2, IL 6, ФНО- α и ИНФ- γ у инфицированных детей с ВПР ЖКТ, ассоциированными с активной стадией инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями, достоверно выше ($p < 0,05$). При этом средний уровень титра противовоспалительного IL 10 у пациентов с активной стадией, по сравнению с неинфицированными пациентами, не имел достоверных расхождений. Показатели активности ИНФ- α достоверно не отличались в сравниваемых группах.

У пациентов с латентной стадией ПВИ средние уровни концентрации провоспалительных интерлейкинов (IL 1, IL 2), ФНО- α , а также ИНФ- γ были достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с неинфицированными пациентами. Активность противовоспалительного интерлейкина-10, ИНФ- α не имела достоверных расхождений у пациентов с латентным течением и неинфицированными больными (табл. 3.6).

Проведенный многоуровневый непараметрический дисперсный анализ между детьми с ВПР ЖКТ (ДНК-положительными и ДНК-отрицательными) и неинфицированными пациентами выявил достоверные ($p < 0,05$) расхождения средних уровней концентраций провоспалительных интерлейкинов (IL 1, IL 2, IL 6), ФНО- α и ИНФ- γ . При этом достоверные отличия по среднему уровню титров IL 10 и ИНФ- α не были выявлены.

Представленные выше данные позволяют отметить, что у $49,4 \pm 5,4\%$ обследованных с ВПР ЖКТ была диагностирована инфицированность, обусловленная персистирующими внутриклеточными возбудителями. При этом двумя и более возбудителями было инфицировано $17,6 \pm 4,0\%$ обследованных пациентов. Наиболее часто встречаемым возбудителем у инфицированных пациентов с ВПР ЖКТ был CMV ($59,2 \pm 7,5\%$). Инфицирование двумя и более возбудителями, достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалось у новорожденных с сочетанными пороками развития. Проведенный непараметрический корреляционный анализ Спирмена выявил прямую, средней силы достоверную связь ($r = +0,39$; $p = 0,004$) между наличием инфицированности и формированием врожденного порока развития ЖКТ. У $24,7 \pm 4,6\%$ пациентов с ВПР ЖКТ была констатирована активная стадия инфекционного процесса, обусловленная персистирующими внутриклеточными возбудителями, при этом у $4,7 \pm 2,2\%$ обследованных выявили ассоциацию ПВВ. Наиболее часто встречающимися возбудителями (моно или в разных ассоциациях) были CMV ($66,7\%$ обследованных) и HSV-1,2 ($54,2\%$ обследованных). У $47,6 \pm 10,9\%$ пациентов с ВПР ЖКТ, которые имели активную стадию инфекции, обусловленной персистирующими внутриклеточными возбудителями, имели место гнойно-воспалительные осложнения послеоперационного периода. Проведенный многоуровневый дисперсный анализ выявил достоверное ($p < 0,0001$) повышение активности провоспалительных интерлейкинов у инфицированных детей с ВПР ЖКТ по сравнению с неинфицированными, а также у ДНК-положительных пациентов с ВПР ЖКТ по сравнению с ДНК-отрицательными. При этом достоверного расхождения среднего уровня IL 10 и ИНФ- α не было. Течение

сочетанных пороков развития у пациентов, инфицированных персистирующими внутриклеточными возбудителями, сопровождалось достоверным повышением активности провоспалительных ИЛ 6 и ФНО- α .

ГЛАВА 4

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЖКТ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩИМИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

Нами проведен морфологический анализ и гистологическое исследование интраоперационного материала кишечной трубки у 21 пациента (24,7%) основной группы на фоне репликативной стадии инфекции, обусловленной персистирующими внутриклеточными возбудителями. В том числе в 2-х случаях (9,5% от общего количества наблюдений) у больных с атрезией пищевода, в 7-ми случаях (33,3%) у больных с пилоростенозом, в 3-х случаях (14,3%) у больных с атрезией тонкой кишки, в 9-ти случаях (42,9%) у больных с атрезией прямой кишки и анального отверстия.

С учетом того, что имели место две подгруппы клинических наблюдений больных с атрезией кишечной трубки (у инфицированных и неинфицированных детей), целесообразно было исследовать патоморфологические особенности участков атрезии и у детей с отсутствием персистирующей внутриклеточной инфекции (23 пациента 27,1%).

В биопсийном материале из пищевода наблюдалась практически идентичная морфологическая картина с наблюдениями на фоне инфекционного процесса: ткань представлена молодой неоформленной волокнистой соединительной тканью характерной для адвентиции, с наличием расширенных тонкостенных кровеносных сосудов без признаков лейкоцитарной инфильтрации (рис. 4.1).

В соединительнотканном тяже на месте атрезии тонкой кишки у детей без признаков инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями, морфологические изменения характеризовались наличием умеренного количества фибробластов в неоформленной волокнистой соединительной ткани без признаков лейкоцитарной инфильтрации (рис. 4.2).

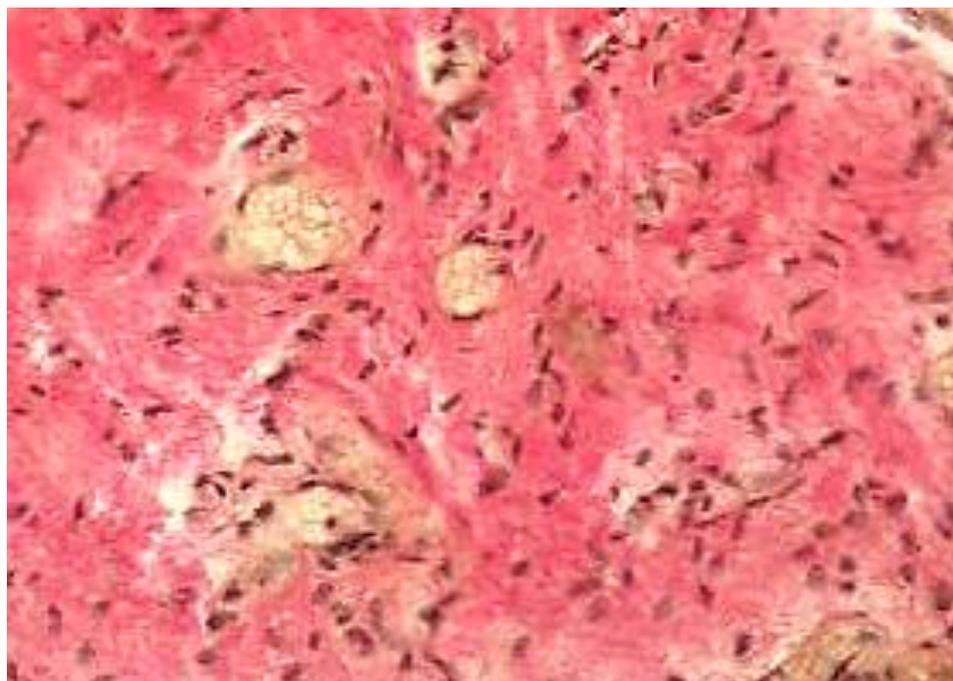


Рис. 4.1. Ткань из орального атрезированного сегмента пищевода у ребенка В., 3 суток, МКСБ № 2498. Молодая неоформленная волокнистая соединительная ткань, отсутствуют признаки лейкоцитарной инфильтрации. Окраска по Ван Гизону. Ув.×400.

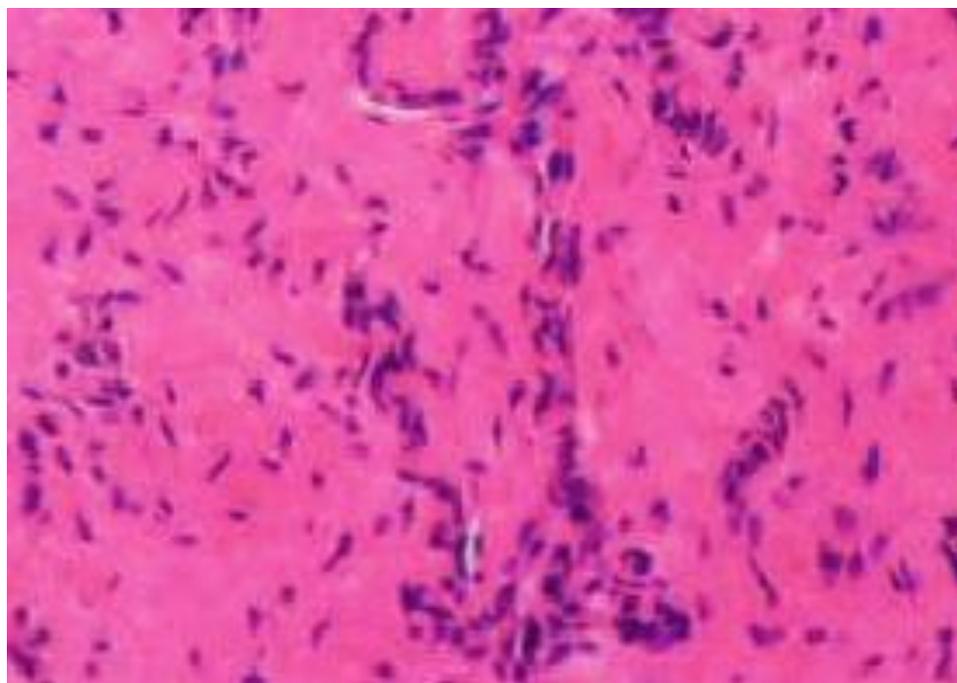


Рис. 4.2 Ткань из области атрезии тонкой кишки у ребенка М., 2 суток, МКСБ № 4697. В молодой волокнистой соединительной ткани умеренное количество фибробластов, отсутствуют признаки лейкоцитарной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400.

С низкой формой атрезии прямой кишки (атрезированный сегмент кишки находился на расстоянии до 2 см от кожно-слизистого перехода) наблюдали 5 случаев, с высокой формой (атрезированный сегмент кишки находился выше 2 см от кожи) - 4 случая. Все случаи атрезии анального отверстия и прямой кишки были без свищей. Анальное отверстие отсутствовало в типичном месте, на его месте имелось пигментированное вдавление кожи.

В ткани, изъятной из купола атрезированной прямой кишки и мягких тканей в проекции нормативного анального отверстия, выявлялась неоформленная волокнистая соединительная ткань с умеренным количеством фибробластов, определялись структуры анальных желез. Кровеносные сосуды были без выраженных изменений, в ткани отсутствовала лейкоцитарная инфильтрация как признак воспаления (рис. 4.3).

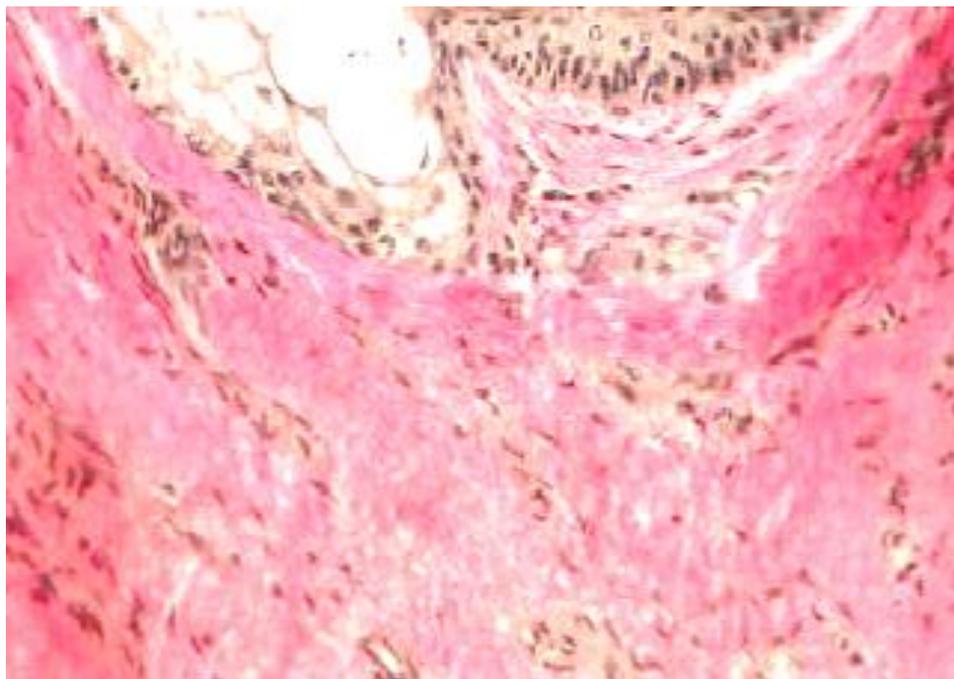


Рис. 4.3. Ткань из купола атрезированной прямой кишки и мягких тканей в проекции нормативного анального отверстия ребенка Б., 2 суток, МКСБ № 1133. В молодой соединительной ткани умеренное количество фибробластов, отсутствуют признаки лейкоцитарной реакции. Окраска по Ван Гизону. Ув.×200.

Таким образом, при патоморфологическом исследовании ткани из купола атрезированных сегментов различных участков кишечной трубки у детей без

признаков наличия персистирующей внутриклеточной инфекции во всех случаях выявлен аналогичный процесс: наличие молодой рыхлой волокнистой соединительной ткани с умеренным количеством фибробластов без признаков лейкоцитарной инфильтрации.

Все инфицированные дети (21 человек) имели активную стадию инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями. Согласно данным ПЦР интраоперационного биологического материала, у 19,5% обследованных были выявлены ДНК к одному виду возбудителя ПВИ, что было достоверно чаще по сравнению с количеством детей, инфицированных возбудителями ПВИ в различных ассоциациях (4,6%). Наиболее часто (самостоятельно или в различных ассоциациях) выявлены ДНК к CMV (13 детей, 14,9%), и к HSV-1,2 (5 детей, 5,7%).

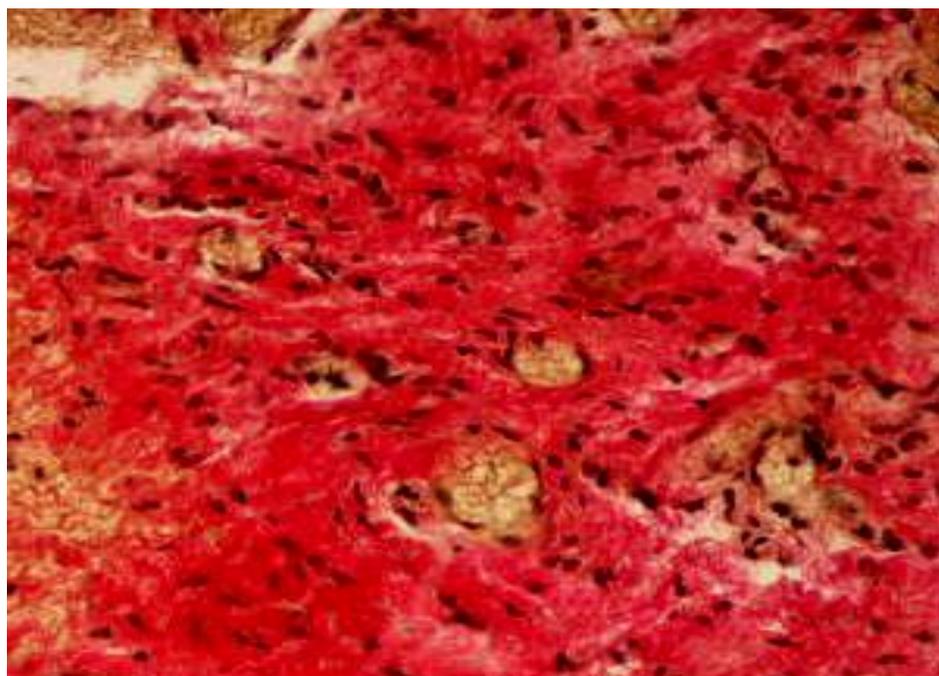


Рис. 4.4. Интраоперационный биоптат участка атрезированной тонкой кишки ребенка А., 3 суток, МКСБ № 1518, представлен волокнистой соединительной тканью. Окраска по Ван Гизону. Ув.×200.

Макроскопически участки атрезированной тонкой кишки и прямой кишки представляли собой фиброзный тяж (рис. 4.4) со слегка различимым на поперечном разрезе участком, напоминающим просвет. Фиброзный тяж

представлен пучками коллагеновых волокон, отличающихся по длине и толщине, ориентированных преимущественно в разных направлениях. Тинкториальные свойства коллагеновых волокон изменялись, появлялись пикринофильные волокна. На значительном протяжении отмечалась фрагментация и лизис эластических волокон (рис. 4.5).

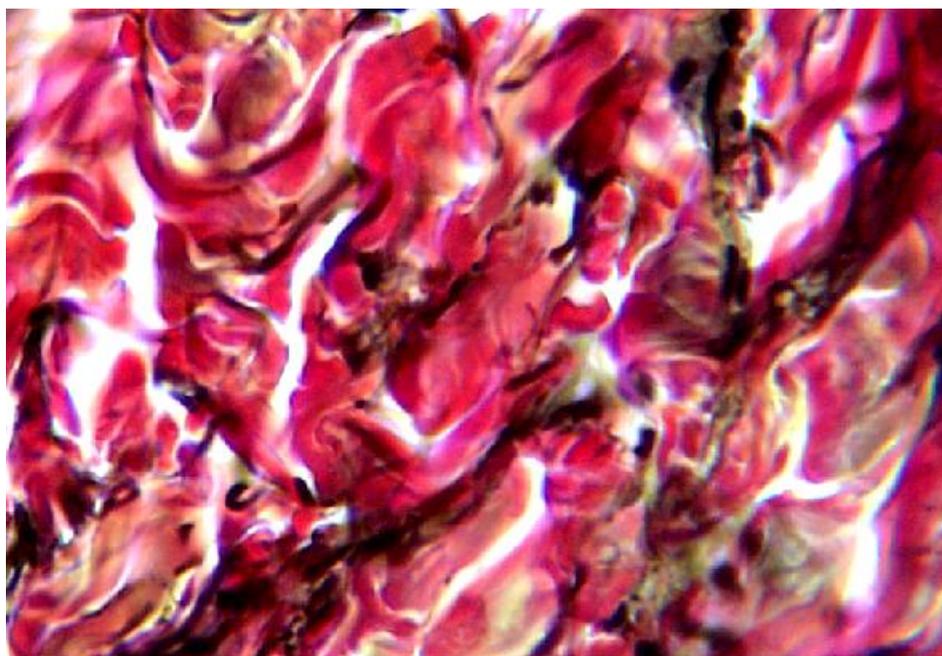


Рис. 4.5 Интраоперационный биоптат участка атрезированной тонкой кишки ребенка Л., 3 суток, МКСБ № 11503, представлен волокнистой соединительной тканью. Окраска по Вергоффу. Ув.×600.

В отдельных участках соединительнотканного тяжа в месте атрезии тонкой кишки в зрелой волокнистой соединительной ткани встречались участки фибробластов и обилие незрелых, низкодифференцированных сосудов микроциркуляторного русла (рис. 4.6).

В участках тонкой кишки, представленных волокнистой соединительной тканью, определялось хаотичное расположение волокон и изменение окраски (красное окрашивание) значительной части коллагеновых волокон (рис. 4.7).

Гистологическое исследование места атрезии прямой кишки свидетельствовало о наличии в тяже волокнистой соединительной ткани и расширенных полнокровных тонкостенных сосудов (рис. 4.8).

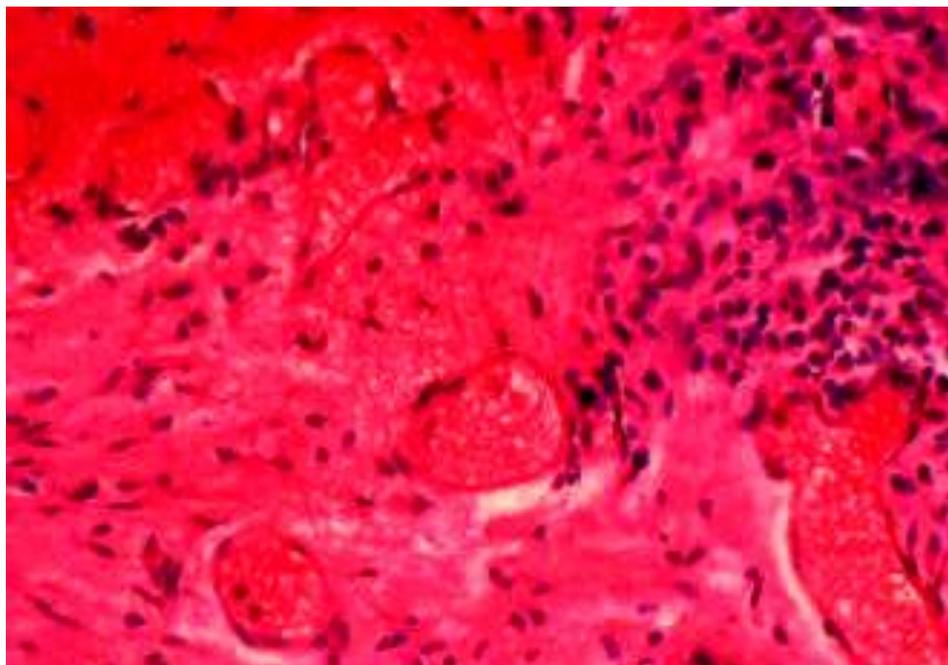


Рис. 4.6. Интраоперационный биоптат участка атрезированной тонкой кишки ребенка С., 1 сутки, МКСБ № 201. Волокнистая соединительная ткань с очагами молодой соединительной ткани. Окраска по Ван Гизону. Ув.×200.

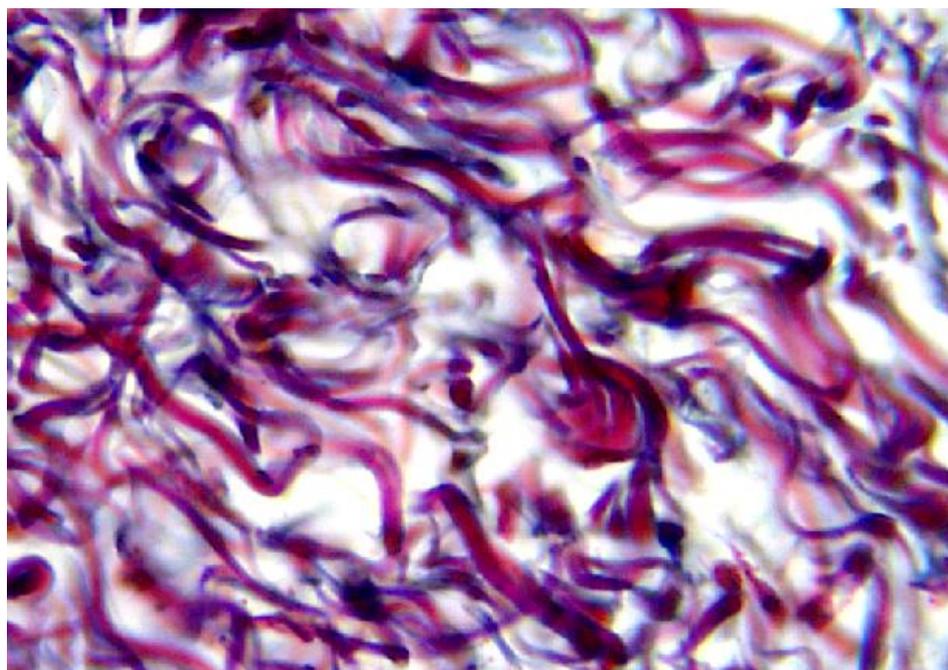


Рис. 4.7. Интраоперационный биоптат участка атрезированной тонкой кишки ребенка С., 6 суток, МКСБ № 4414. Волокнистая соединительная ткань со значительным количеством коллагеновых волокон. Окраска по Массону. Ув.×600.

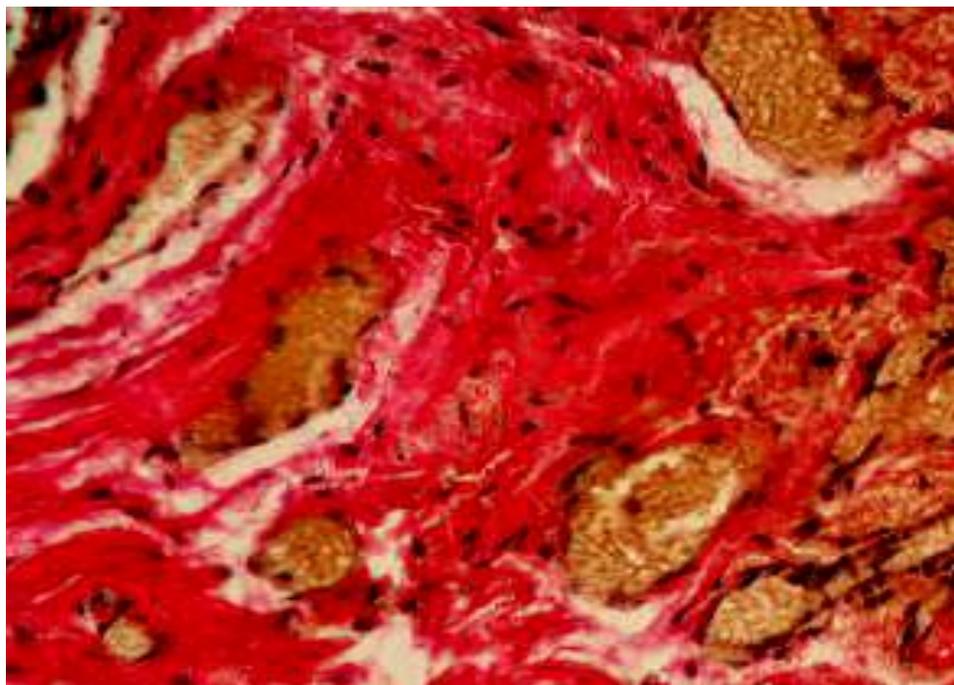


Рис. 4.8. Интраоперационный биоптат участка атрезированной прямой кишки ребенка Г., 1 сутки, МКСБ № 8694. Среди волокнистой соединительной ткани значительное количество тонкостенных полнокровных сосудов. Окраска по Ван Гизону. Ув.×200.

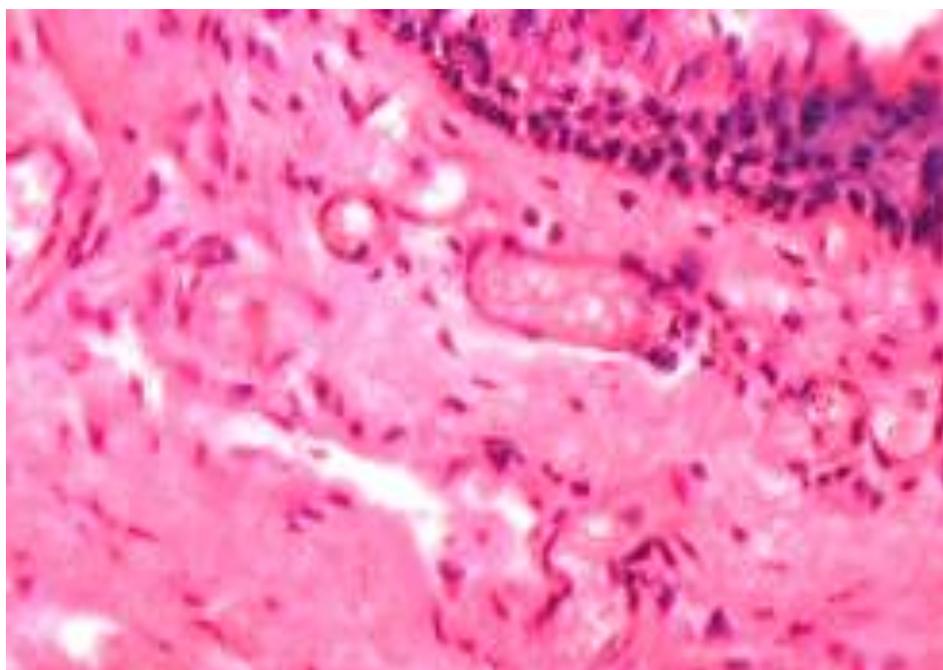


Рис. 4.9. Интраоперационный биоптат участка атрезии прямой кишки ребенка Ю., 1 сутки, МКСБ № 16205. Прямая кишка, зона атрезии. Нет четкой дифференцировки э железистого эпителия слизистой оболочки и четкого разграничения слоев подслизистого слоя собственной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×200.

В области расширения просвета прямой кишки над участком атрезии гистологическая структура стенки кишки не соответствовала нормальной. Эпителий слизистой оболочки не имел четкого железистого строения, не было признаков крипт, отсутствовали характерные бокаловидные клетки и либеркюновы железы, часть клеток визуализировалась в состоянии апоптоза, не было четкой дифференцировки собственной пластинки и мышечного слоя (рис. 4.9). Подслизистая основа прямой кишки была образована рыхлой волокнистой соединительной тканью, в которой размещались нервные и сосудистые сплетения. Среди последних выделялись сплетения типа геморроидальных вен. Признаки воспалительного процесса в виде лейкоцитарной инфильтрации отсутствовали, имелось незначительное количество эозинофилов (рис. 4.10).

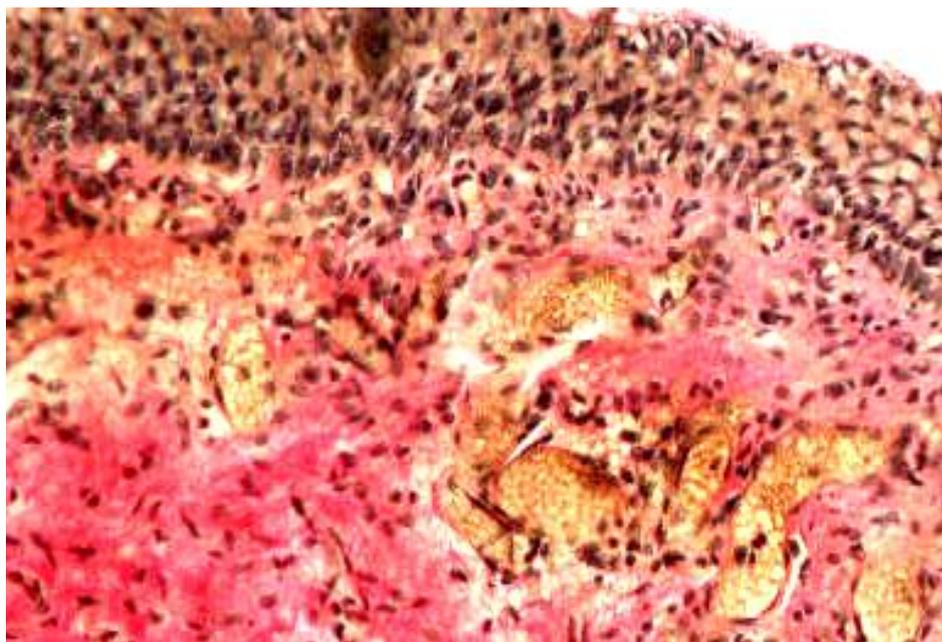


Рис. 4.10. Интраоперационный биоптат участка атрезии прямой кишки ребенка Ю., 1 сутки, МКСБ № 16205. Среди волокнистой соединительной ткани расширенные геморроидальные вены. Окраска по Ван Гизону. Ув.×200.

При гистологическом исследовании тканей купола атрезированной прямой кишки выявлено наличие многослойного неороговевающего эпителия на неровной базальной мембране и наличие в подлежащей ткани циркум-анальных желез, сальных желез (рис. 4.11, рис. 4.12).

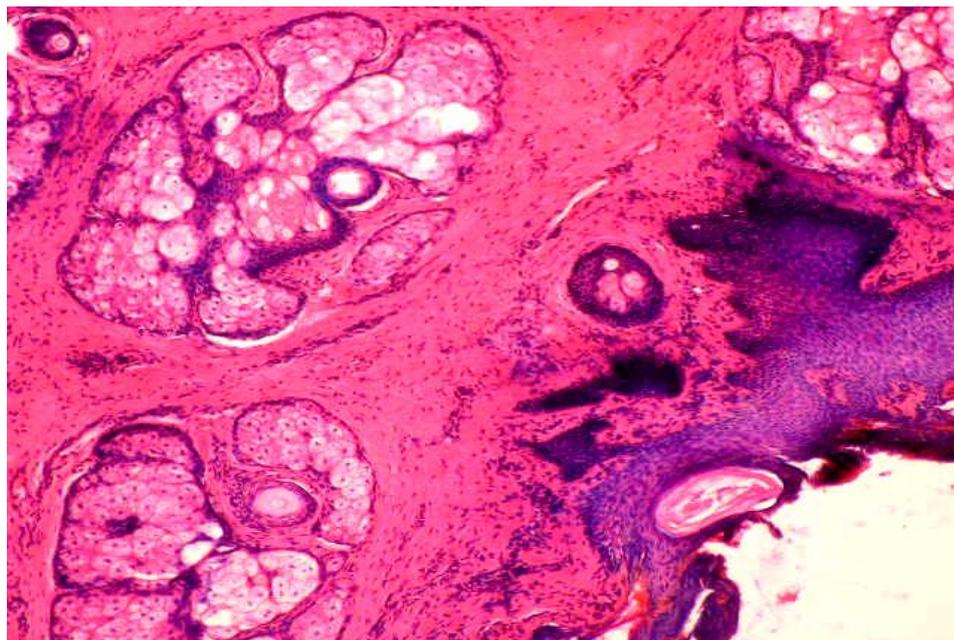


Рис. 4.11. Интраоперационный биоптат купола атрезированной прямой кишки ребенка Р., 1 сутки, МКСБ № 4610. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×200.

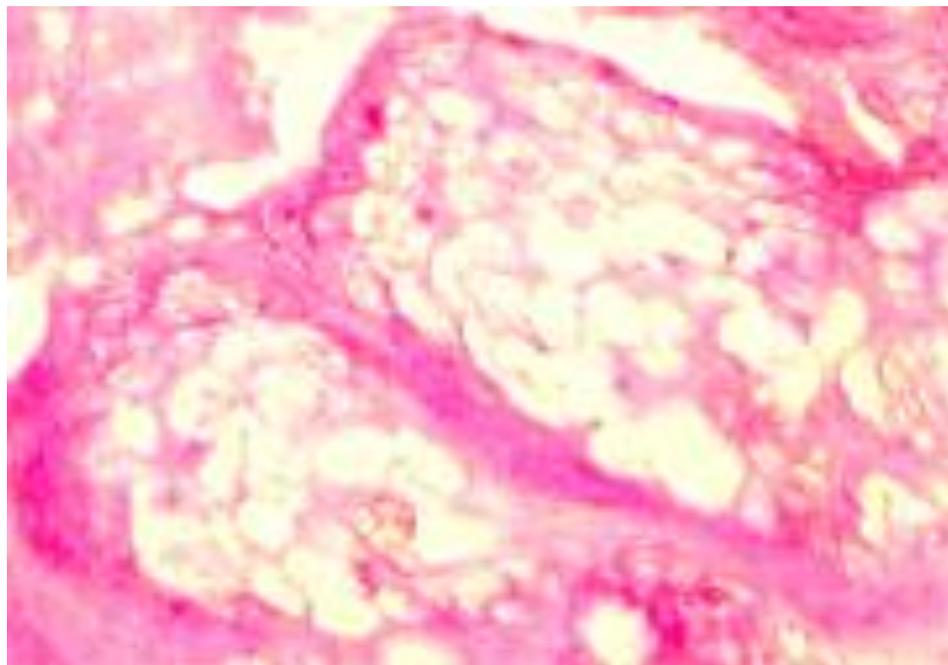


Рис. 4.12. Интраоперационный биоптат купола атрезированной прямой кишки ребенка Р., 1 сутки, МКСБ № 4610. ШИК-реакция. Ув.×600.

В проекции анального отверстия кожа представлена многослойным плоским ороговевающим эпителием с четкой эпидермальной дифференцировкой, расположенным на базальной мембране (рис. 4.13). В подлежащей ткани

определяются единичные сальные железы (рис. 4.14) и расширенные тонкостенные сосуды (рис. 4.15), а также очаги пролиферирующей волокнистой соединительной ткани (рис. 4.16).

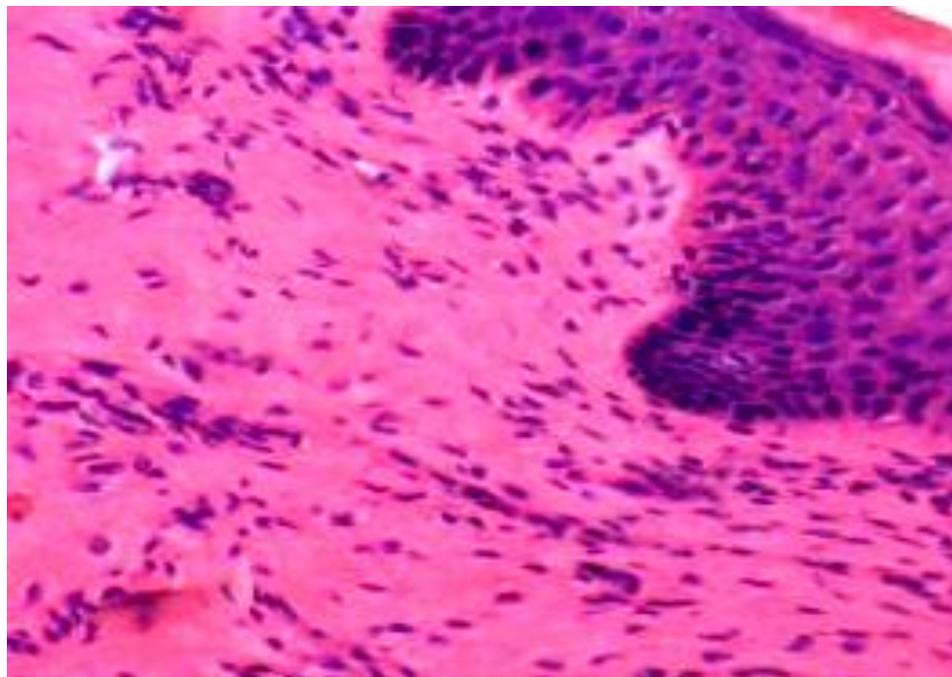


Рис. 4.13. Интраоперационный биоптат ребенка Р., 1 сутки, МКСБ № 4610. Кожа в проекции ануса при атрезии *ani et recti* . Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×200.

При пилоростенозе в гистологических препаратах привратник желудка резко утолщен, увеличен в размерах, имел характерный вид оливы беловатого цвета, хрящевой консистенции. Просвет привратника ,был резко сужен, с трудом пропускал пуговчатый зонд. При микроскопическом исследовании отмечалось утолщение всех слоев стенки привратника (мышечного, слизистого, подслизистого), избыточное развитие соединительной ткани (рис. 4.17), большой размер мышечных волокон и их ядер, значительные изменения в нервных сплетениях (рис. 4.18, рис. 4.19) и ганглиозных клетках стенки привратника. Признаки лейкоцитарной инфильтрации ткани выявлены не были.

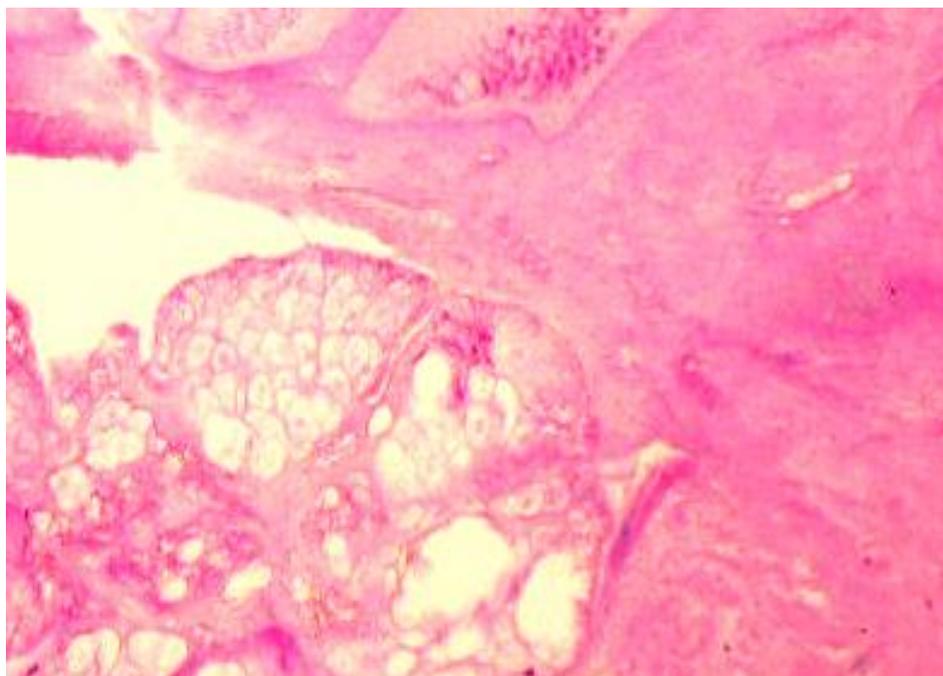


Рис. 4.14. Интраоперационный биоптат подкожной ткани и сальных желез в проекции ануса при атрезии *ani et recti* у ребенка П., 1 сутки, МКСБ № 7752. ШИК-реакция. Ув.×600.

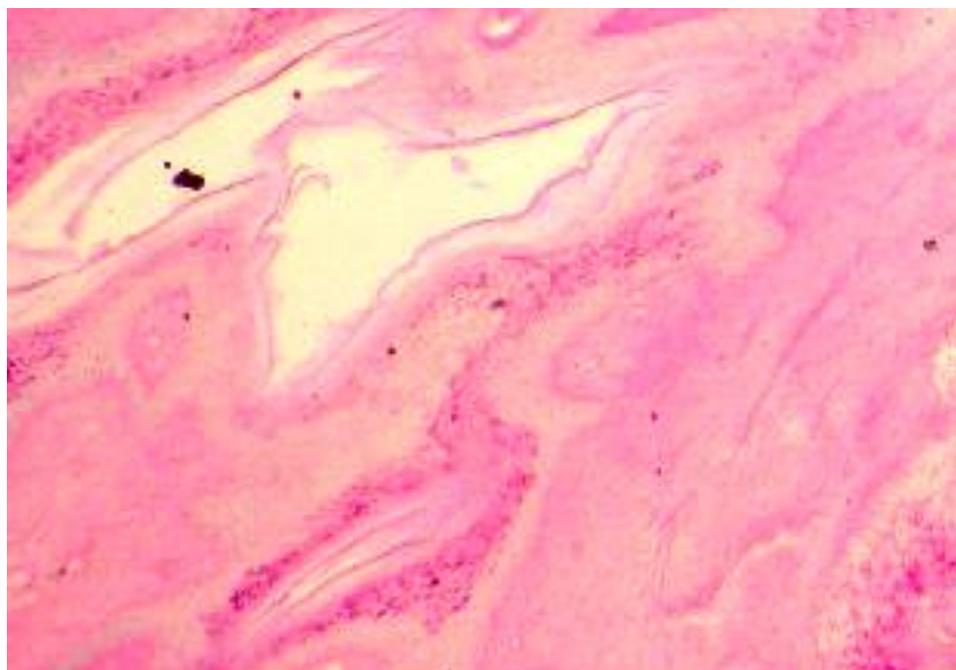


Рис. 4.15. Интраоперационный биоптат ребенка Р., 1 сутки, МКСБ № 4610. Подкожная ткань в проекции ануса при атрезии *ani et recti*. Единичные железы и расширенные тонкостенные сосуды. ШИК-реакция. Ув.×600.

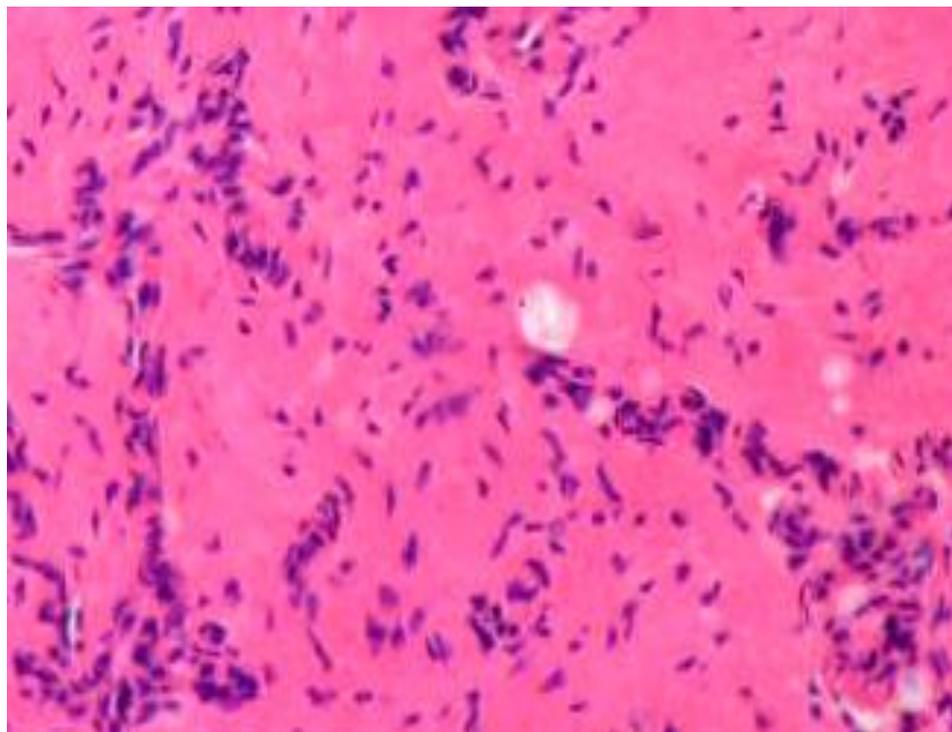


Рис. 4.16. Интраоперационный биоптат ребенка Б., 1 сутки Р., МКСБ № 7950. Подкожная ткань в проекции ануса при атрезии *ani et recti*. Очаги пролиферации волокнистой соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×600.

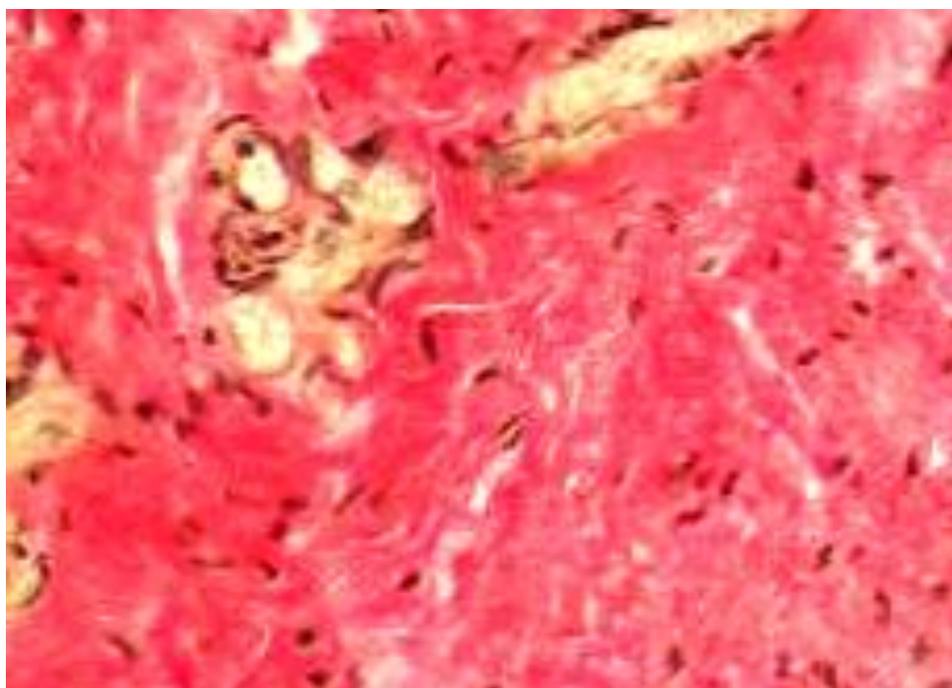


Рис. 4.17. Интраоперационный биоптат стенки желудка в области привратника при пилоростенозе. Ребенок Б., 24 суток, МКСБ № 2569. Утолщение подслизистого слоя за счет волокнистой соединительной ткани. Окраска по Ван Гизону. Ув.×200.

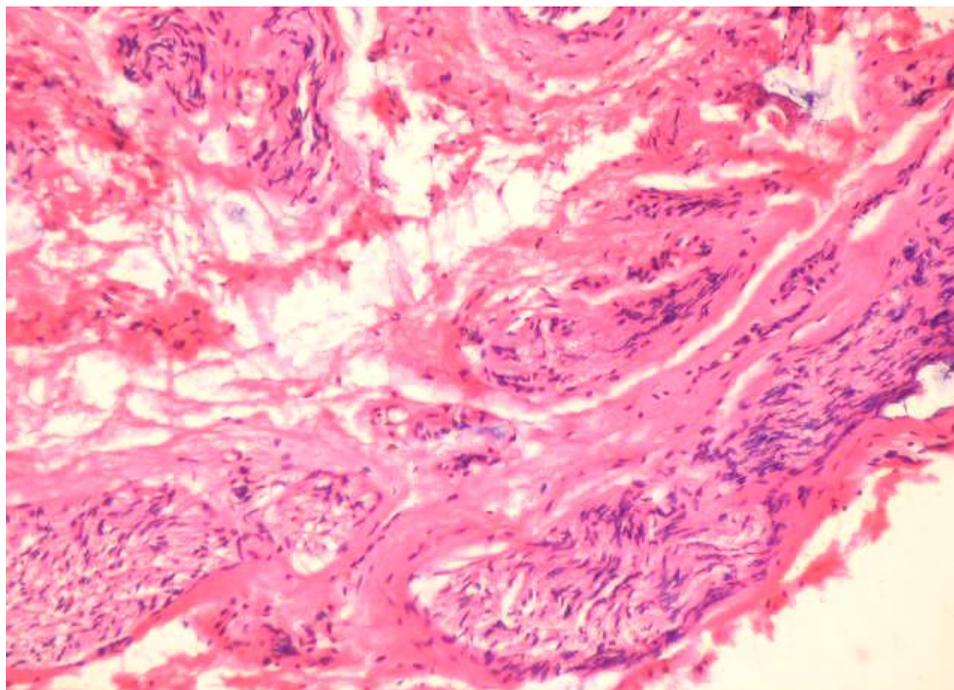


Рис. 4.18. Интраоперационный биоптат стенки желудка в области привратника при пилоростенозе. Ребенок К., 27 суток, МКСБ № 11416. Выражены изменения в нервных сплетениях. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×200.

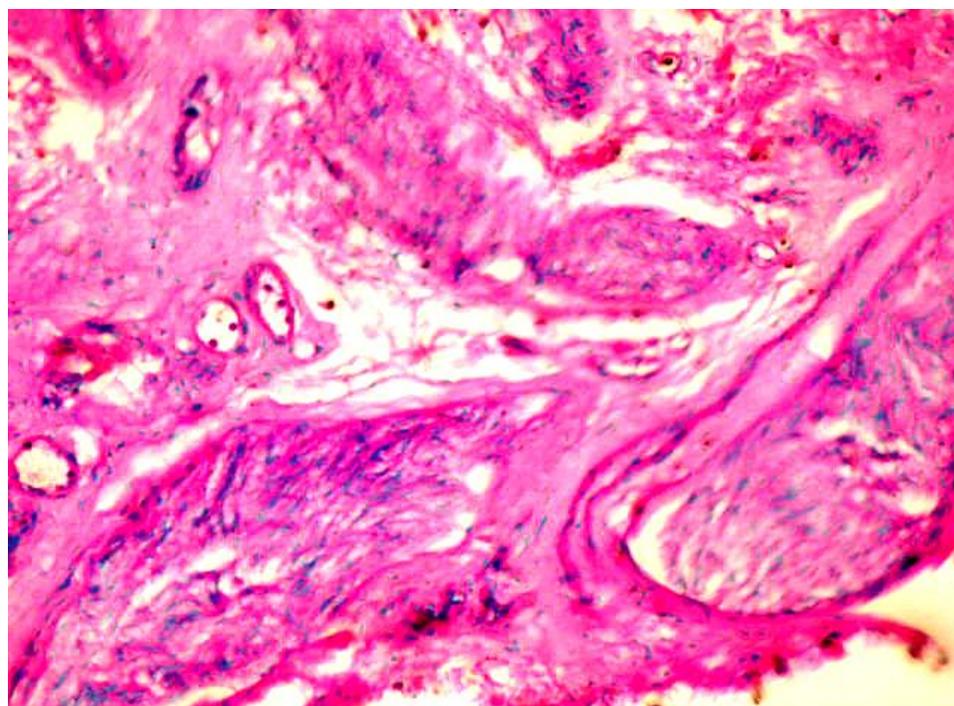


Рис. 4.19. Интраоперационный биоптат стенки желудка в области привратника при пилоростенозе. Ребенок К., 17 суток, МКСБ № 12900. ШИК-реакция. Ув.×200.

Данные микроскопического исследования атрезированных сегментов кишечной трубки и тканей привратника у детей с пилоростенозом свидетельствуют об определенной идентичности патоморфологических процессов в тканях. Характерной особенностью является то, что при атрезии тонкой и прямой кишки на фоне полного отсутствия эпителиальной ткани (слизистой оболочки) или ее минимального количества, в подслизистом слое выражен процесс разрастания волокнистой соединительной ткани, разной степени зрелости, с небольшими участками фибробластов и тонкостенных сосудов, что является проявлением продолжения роста ткани. Отсутствуют признаки лейкоцитарной клеточной реакции в очагах атрезии, т.е. отсутствуют признаки воспаления. При пилоростенозе под слизистой оболочкой наблюдается практически аналогичная морфологическая картина - наличие значительного количества волокнистой соединительной ткани без выраженных признаков воспалительного процесса.

Сравнивая морфологическую картину тканей в области атрезированных участков кишечной трубки и пилоростеноза у инфицированных и неинфицированных пациентов, следует отметить общую особенность, очаги атрезии представлены молодой неоформленной волокнистой соединительной тканью с умеренным количеством фибробластов без признаков лейкоцитарной инфильтрации. Это свидетельствует об отсутствии выраженных морфологических признаков воспалительного процесса тканей из зон поражения. По всей видимости, индуцированность апоптоза является основополагающим фактором в формировании атрезии кишечной трубки на различных участках. Вероятность влияния персистирующих внутриклеточных возбудителей на процесс апоптоза велика. Однако проведенные нами гистологические исследования не выявили специфические морфологические изменения тканей, характерные для TORCH-инфекции.

ГЛАВА 5

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЖКТ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ПЕРСИСТИРУЮЩИМИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ.

5.1. Особенности хирургического лечение детей с врожденными пороками развития ЖКТ.

За период с 2011 г. по 2014 г., в отделении патологии новорожденных Областной детской клинической больницы г. Донецка по поводу ВОПК было прооперировано 173 ребенка обоих полов в возрасте от одних до 28 суток.

Длительность предоперационной подготовки зависела от уровня обструкции, степени водно-электролитных нарушений, наличия сопутствующей патологии и включала декомпрессию желудка (исключение - дети с атрезией пищевода) и толстой кишки, согревание; инфузионную терапию, антибактериальную терапию. При необходимости вводились гемостатические препараты. Длительность подготовки колебалась от 3 до 24 часов.

Кишечные анастомозы у наблюдавшихся новорожденных накладывали с помощью однорядного шва. Использовали синтетические монофиламентные биодеградуемые или неаутолитические нити с атравматическими колющими иглами (PDS, Vicryl, PGA, Dexon, Monocryl, Prolen 4/0 - 7/0). Выбор шовного материала зависел от уровня ЖКТ в зоне наложения анастомоза.

Хирургическую коррекцию врожденных пороков развития ЖКТ проводили в отделения патологии новорожденных Областной детской клинической больницы, г. Донецка, Украина. В общей сложности было произведено 173 оперативных вмешательств. Характер оперативных вмешательств представлен в табл. 5.1.

Таблица 5.1.

Оперативные вмешательства, выполненные у детей с врожденными пороками ЖКТ (n=173)

Оперативные вмешательства	Виды врожденной патологии		
	Основная группа (n=85)		Группа сравнения (n=88)
	Подгруппа инфицированных пациентов (n=42)	Подгруппа неинфицированных пациентов (n=43)	
Атрезия пищевода			
- наложение эзофагоэзофагоанастомоза	16	4	17
- наложение гастростомы	-	-	2
Дигестивная атрезия			
- наложение илеоасцендоанастомоза	1	-	1
- наложение дуоденоеюноанастомоза	6	1	4
- наложение еюноеюноанастомоза	1	1	2
- наложение гастроеюноанастомоза	1	1	2
- иссечение перфоративной мембраны ДПК	1	-	-
- наложение илеостомы	-	-	2
- наложение сигмостомы	-	-	1
- наложение колостомы	-	-	1
Аноректальная атрезия			
-заднесагитальная аноректопластика по Пена	1	3	4
-промежностная аноректопластика по Диффенбаху	-	2	5
- наложение колостомы	4	3	3
- бужирование	-	3	-
Пилоростеноз			
-пилоромиотомия по Фреде-Веберу-Рамштедту	11	25	44

По поводу атрезии пищевода были прооперированы 39 новорожденных. На 1 сутки жизни госпитализированы 58% больных из районов, а из роддомов г. Донецка - 87% больных. Всего на 1 сутки жизни поступили 32 новорожденных (82,1%) с атрезией пищевода, что говорит о достаточно высоком уровне диагностики данного порока неонатологами роддомов, и только 7 пациентов (17,9%) поступили на 3-7 сутки жизни.

У 16 пациентов с атрезией пищевода основной группы (80%) документировали инфицированность персистирующими внутриклеточными возбудителями. При этом у 7 пациентов (35%) была активная стадия инфекционного процесса, которая требовала проведения специфической этиотропной терапии.

У 27 пациентов с атрезией пищевода (69,2%) были выявлены множественные пороки развития, в том числе врожденные пороки сердца (41%), урологическая патология (13%), костные аномалии (11%). Именно в этой группе больных отмечали наибольший удельный вес недоношенных - 21 ребенок (53,8%), родившихся с низкой оценкой по шкале Апгар. С явлениями острой асфиксии родились 23 младенца с атрезией пищевода (58,9%).

В связи с критической тяжестью состояния и протяженностью диастаза между атрезированными сегментами пищевода более 2 см, в 2 случаях (5,1%) хирургическая тактика ограничилась только наложением гастростомы по Терновскому-Кадеру. Торакотомия с перевязкой трахеопищеводного свища и наложением эзофаго-эзофагоанастомоза была выполнена 37 пациентам (94,8%). Один новорожденный, которому была выполнена торакотомия, умер во время операции.

Выбор хирургической тактики зависел от общего состояния ребенка, диастаза между сегментами пищевода, наличия сочетанных пороков развития и сопутствующей патологии.

Выполняли заднебоковую торакотомию в IV межреберье справа. Сепарировали париетальную плевру. Перевязывали и пересекали v. Azygos. Аборальный сегмент пищевода выделяли кверху до соединения с трахеей.

Трахеопищеводную фистулу перевязывали и отсекали. Верхний сегмент верифицировали после введения в него катетера. Оральный сегмент выделяли до шейного отдела. Дистальный отдел мобилизовали настолько, чтобы можно было сопоставить сегменты без натяжения. Верхушку проксимального сегмента отсекали, и концы пищевода сопоставляли. Выполняли наложение однорядного анастомоза отдельными швами через все слои с использованием синтетических нитей. Дренирование ретроплеврального пространства осуществляли через отдельную контраппертуру в VI межреберье.

Значительные сложности возникали при наличии большого диастаза (более 2 см) между атрезированными сегментами, которые отмечались у пациентов без дистальной трахеозофагеальной фистулы. Среди наших 39 пациентов с АП у 2 новорожденных (5,1%) не было дистального ТПС. В таких случаях аборальный отдел пищевода фиксировали к перивертебральной фасции, чтобы стимулировать его рост. Операцию заканчивали наложением гастростомы по Терновскому-Кадеру. Пластику пищевода производили позже, в возрасте от 6 до 12 мес. В течение этого времени проводили дилатацию верхнего сегмента пищевода дважды в день катетером или бужем 8-12 Fr.

Продленную вентиляцию легких с медикаментозной седацией в послеоперационном периоде проводили в течение 3-8 суток, дренаж в заднем средостении сохраняли до 7-9 суток послеоперационного периода. У 5 прооперированных пациентов (12,8%) на 6-7 сутки после операции наблюдалась несостоятельность анастомоза (у 4 детей группы сравнения и у 1 пациента основной группы). Ранним диагностическим симптомом несостоятельности эзофагоанастомоза, еще до развития, рентгенологически выявляемого пневмомедиастинума, являлась сиалорея по дренажу из заднего средостения. Диагноз подтверждали рентгенконтрастным исследованием с использованием водорастворимого контраста. В 4 случаях несостоятельности анастомоза выполнены реторакотомии - выявлены небольшие дефекты в области анастомоза, которые были ушиты с благоприятным клиническим исходом. В 1 случае у больного с несостоятельностью эзофагоанастомоза,

ввиду наличия ненапряженного пневмоторакса и небольшого количества отделяемого по дренажу, была наложена гастростома, в заднее средостение проведен дополнительный дренаж. В дальнейшем произошло закрытие эзофагокутанеального свища, декомпенсированный стеноз анастомоза у этого пациента не наблюдали.

У 7 пациентов (17,9%) на 10-12 сутки послеоперационного периода развился стеноз в области анастомоза с выраженными явлениями дисфагии. При эзофагоскопии диаметр просвета пищевода был в пределах 2-3 мм. 2 пациентам была наложена гастростома с дальнейшим бужированием "за нить" с хорошим клиническим результатом. 5 пациентам выполнялись неоднократные бужирования за нить зоны анастомоза. У 1 пациента произошла травма пищевода, выполнена реторакотомия с ушиванием дефекта пищевода.

В катамнезе у 14 пациентов (35,9%) после наложения эзофагоанастомоза клинический результат оценили как удовлетворительный. Всем больным в раннем послеоперационном периоде выполняли бужирование зоны анастомоза. Родители 7 больных (35,9%) с хорошим результатом лечения периодически жаловались на явления дисфагии в первые 6 мес. после операции, однако во время рентгенологического и эндоскопического исследования сужения зоны анастомоза не было выявлено. По всей видимости, симптомы дисфагии были связаны с нарушением моторной функции пищевода, которая является сопутствующим функциональным состоянием после оперативного лечения. На фоне проводимых реабилитационных мероприятий явления дисфагии были купированы. В дальнейшем физическое развитие детей, оперированных по поводу атрезии пищевода, не отставало от сверстников.

Летальность в этой группе больных составила 33,3%. В основной группе летальный исход наступил у 5 новорожденных (12,8%), что было меньше, чем в группе сравнения, где умерли 8 новорожденных (20,5%).

По поводу дигестивной атрезии были оперированы 26 новорожденных. В том числе 13 детей основной группы (летальность составила 30,8%), и 13 - группы сравнения (летальность составила 23,1%). У 10 пациентов (76,9%) были выявлены

специфические Ig G к различным возбудителям ПВИ. Из них Ig G к одному возбудителю выявлены у 8 пациентов (61,5%), МИКСТ-инфекцию документировали у 2 пациентов (15,4%). Репликативная стадия инфекционного процесса диагностирована у 5 новорожденных (38,5%) с ВПР ЖКТ среди которых 3 ребенка имели моноинфекцию (23,1%) и 2 ребенка - МИКСТ-инфекцию (15,4%).

Нозологическая структура врожденной обструктивной кишечной непроходимости представлена в табл. 5.2. В структуре врожденной высокой непроходимости чаще всего встречались атрезия ДПК (11 детей, 38,5%). Перфоративная мембрана ДПК выявлена у 1 пациента (3,8%). Кольцевидная поджелудочная железа выявлена в 2 случаях (7,7%), перфоративная мембрана пилорического отдела желудка также наблюдалась у 2 пациентов (7,7%).

Таблица 5.2.

Нозологическая структура врожденной кишечной непроходимости

Вид порока	Абс.	%
Высокая кишечная непроходимость		
Атрезия ДПК	11	38,5
Перфоративная мембрана ДПК	1	3,8
Кольцевидная поджелудочная железа	2	7,7
Перфоративная мембрана пилорического отдела	2	7,7
Низкая кишечная непроходимость		
Атрезия тонкой кишки	8	34,6
Атрезия толстой кишки	2	7,7
Всего:	26	100

Оперативное вмешательство осуществлялось после предоперационной подготовки, длительность и характер которой определялись в зависимости от вида порока, срока поступления, наличия осложнений, тяжести состояния ребенка и выраженности явлений дегидратации. Предоперационная подготовка включала постановку декомпрессионного желудочного зонда, терапию дыхательной недостаточности, антибактериальную и инфузионную терапию.

У 37% больных с высокой кишечной непроходимостью при раннем

поступлении (на 1-2 сутки жизни) и отсутствии сопутствующих заболеваний предоперационная подготовка проводилась в течение 12-24 часов. У 17,4% больных предоперационная подготовка проводилась менее 12 часов. У 17,4% новорожденных, поступивших с выраженными водно-электролитными нарушениями, предоперационная подготовка проводилась в течении 2-3 суток. У 8,7% новорожденных с пневмопатией, сопровождающейся дыхательной недостаточностью, и в случаях грубой неврологической симптоматики, нарушениях мозгового кровообращения II-III степени, предоперационная подготовка проводилась в сроки 4 суток и более. Стойкая гипербилирубинемия (до 320-350 мкмоль/л) также влияла на продолжительность подготовки. Таким образом, длительность предоперационной подготовки у больных с высокой кишечной непроходимостью зависела не столько от вида обструкции и характера патологии, сколько от тяжести эксикоза, метаболических нарушений и сопутствующих заболеваний и пороков.

Хирургическая тактика у больных с высокой кишечной непроходимостью определялась нозологической характеристикой порока. При атрезии ДПК и кольцевидной поджелудочной железе операцией выбора был наиболее физиологический дуодено-еюно анастомоз "бок в бок", который накладывали в 96,2% случаев. В 3,8% случаев наложен гастро-еюно анастомоз "бок в бок". При обнаружении в просвете ДПК мембраны, последняя иссекалась после топической идентификации Фатерова сосочка. Во время формирования анастомоза перед ушиванием передней губы соустья устанавливали назогастральный зонд за линию анастомоза на 10-15 см, что позволяло, при отсутствии осложнений, начать в ранние сроки энтеральное питание. С атрезией ДПК оперировано 11 детей - в 7 случаях выполнен дуоденоеюноанастомоз и в 4 случаях - гастроеюноанастомоз. У 2 детей с кольцевидной поджелудочной железой и у 2 детей с перфоративной мембраной пилорического отдела желудка наложен дуоденоеюноанастомоз. У 1 ребенка с перфоративной мембраной ДПК выполнено иссечение мембраны.

В послеоперационном периоде при неосложненном течении самостоятельный стул появлялся на 2-3 сутки. Зондовое кормление начинали в

разные сроки, ориентировались на восстановление пассажа содержимого ЖКТ через соустье и уменьшение объема застойного отделяемого по желудочному зонду. Энтеральное питание начинали в большинстве случаев на 7-9 сутки. Исключение составляли новорожденные после иссечения мембраны двенадцатиперстной кишки и пилорического отдела желудка, у которых кормление начинали с 4 суток послеоперационного периода.

В нозологической структуре врожденной низкой кишечной непроходимости в 81,8% случаев причиной обструкции была атрезия тонкой кишки, чаще подвздошной кишки (8 пациентов, из 10). У 2 пациентов 18,2% причиной обструкции была атрезия толстой кишки, в одном случае в области сигмовидной кишки и в одно случае в области ободочной кишки. У 3 пациентов при поступлении были клинические проявления мекониевого перитонита вследствие перфорации приводящей петли, у 1 новорожденного кишечная атрезия была составной частью множественного порока при гастрошизисе. У 2 больных с низкой кишечной непроходимостью причиной обструкции был врожденный изолированный заворот петли тонкой кишки, из них у 1 больного с ущемлением кишки во внутренней грыже. В этой группе 50% больных поступили с некрозом кишечника и перитонитом. Если диагноз атрезии кишечника удавалось установить в ранние сроки, то при врожденном завороте кишечника диагноз устанавливался, как правило, на 2-3 сутки жизни.

Основным фактором, определяющим длительность предоперационной подготовки, являлся механизм развития (странгуляционной или обтурационной) кишечной непроходимости. Длительность предоперационной подготовки составляла от 2-3 до 12 часов. Сроки подготовки определялись также такими факторами, как тяжесть состояния ребенка, наличие выраженных метаболических нарушений, дыхательная и сердечнососудистая недостаточность.

Показания к наложению того или иного вида кишечного анастомоза определяли в зависимости от характера порока развития, наличия осложнений, а также разницы диаметров приводящего и отводящего сегментов. Межкишечный Т-образный анастомоз с выведением в виде стомы дистального сегмента по

Bishop-Коор, был наложен в 10 случаях при атрезии различных отделов тонкой и толстой кишки. Длину отводящей выведенной петли до зоны Т-образного анастомоза оставляли в пределах 2-3 см, так как при длинной петле имеется угроза заворота, а при короткой петле происходят значительные потери кишечного содержимого через стому. Завершали наложение данного анастомоза декомпрессионной интубацией приводящей петли. В 6 случаях накладывали первичный анастомоз, в 4 случаях спустя 3-6 месяцев после наложения колостомы.

Несостоятельность кишечного анастомоза развилась у 4 пациентов (15,4%). Из них 3 детям (11,5%) произведено наложение реанастомоза, и у 1 (3,8%) - разрушение несостоятельного анастомоза с наложением энтеростомы. У всех больных несостоятельность дигестивного анастомоза сопровождалась распространённым перитонитом.

Показаниями к выведению кишечной стомы были случаи атрезии толстой кишки и атрезии подвздошной кишки на фоне перфорации и перитонита. Кроме того, энтеростома была выведена у пациента с атрезией тонкой кишки и гастрошизисом, так как внутриутробное воспаление стенки кишечника ограничивало наложение какого-либо вида межкишечного соустья. Восстановление проходимости кишечника выполняли в возрасте 2-4 месяца у детей с энтеростомой и спустя 6 месяцев у больных с колостомой.

Объем резекции зависел от уровня атрезии и выраженности вторичных изменений в атрезированном сегменте кишки. При атрезии на уровне подвздошной кишки приводящий сегмент резецировали в пределах 10-20 см, а отводящий - 5-7 см. Объем резекции при некротических изменениях петель кишечника определялся протяженностью измененных участков.

С целью разгрузки приводящего сегмента кишечной трубки при анастомозах в дистальном отделе подвздошной кишки в двух случаях применили интубацию зоны анастомоза через аппендикостому. В обоих случаях отмечено гладкое течение раннего послеоперационного периода, интубационную трубку удаляли на 7-9 сутки после операции, аппендикостома закрывалась

самопроизвольно, повторного вмешательства не проводилось. У 4 пациентов (16,7%) с перитонитом, который возникал на 2-3 сутки послеоперационного периода, проводили этапные программированные лапаротомии. Летальность в группе пациентов с кишечной атрезией составила 18,2%.

У ряда больных в случае повторных операций, в т.ч. при осложненном течении послеоперационного периода, возникала выраженная деформация и деструкция пупка, вплоть до полного исчезновения его и замещения рубцовой тканью. Нами был разработан метод пластики пупка, который выполняли у всех пациентов с данным осложнением. Суть способа заключалась в следующем. Выполняли круговой разрез с иссечением кожного лоскута в области нормального расположения пупка, который соответствовал пересечению белой линии живота и средней линии, проведенной между передне-верхними осями подвздошных костей таза. Диаметр разреза составлял 0,5-1,5 см. После этого выполняли четыре радиарных разреза на 2, 5, 7 и 11 часов условного часового циферблата, длина разрезов составляла 2-3 см (рис. 5.1).

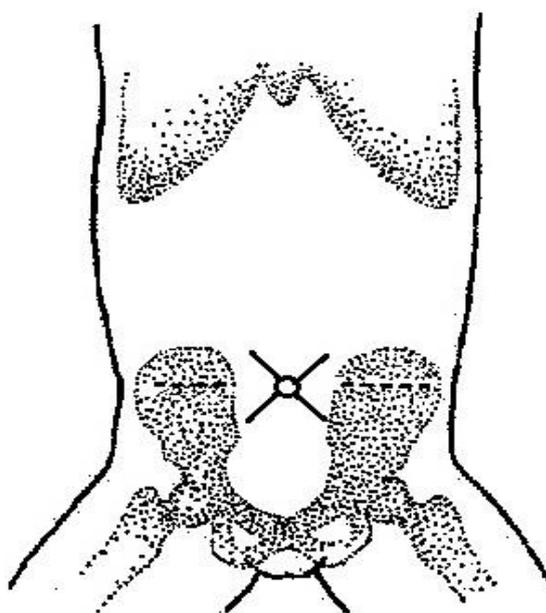


Рис. 5.1. Схема разреза кожи при выполнении пластики пупка.

Края получившихся кожных лоскутов закругляли (рис. 5.2).

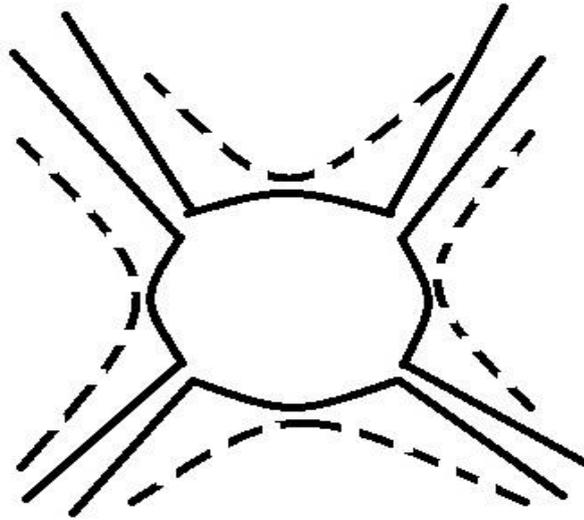


Рис. 5.2. Схема закругления кожных лоскутов.

Следующим этапом производили сшивание контрлатеральных краев раны, при этом подхватывая в шов глубокие слои (апоневроз или рубцовые ткани) передней брюшной стенки в центре с целью формирования пупочной ямки. На радиарные разрезы накладывали по одному узловому шву (рис. 5.3).

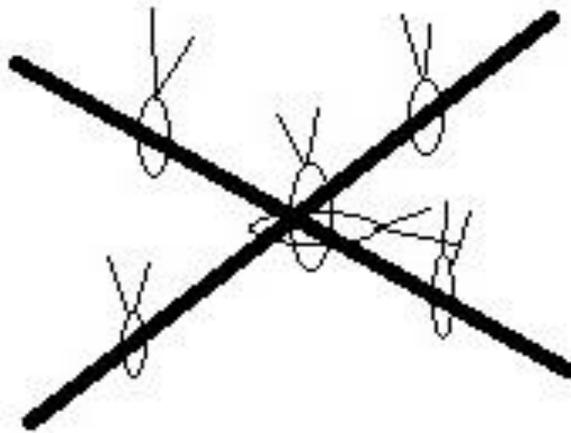


Рис. 5.3. Схема сшивания кожных лоскутов.

У 5 пациентов после программированных лапаротомий, связанных с внутриутробным перитонитом и выраженной деформацией и деструкцией пупка, получены хорошие косметические результаты после выполнения предложенной нами умбиликальной пластики (патент Украины № 105872, выдан 11.04.2016 г.).

За период с 2013 г. по 2014 г. в нашей клинике находились на обследовании и лечении 28 новорожденных с различными формами атрезии анального отверстия и прямой кишки. Инфицированность у детей основной группы с

данным видом порока развития составила 17,9% (5 пациентов). Острая (репликативная) стадия инфекционного процесса, которая требовала специфической этиотропной терапии, была выявлена у 2 детей. При этом у одного из них была ассоциация двух ПВВ (CMV+EBV).

В зависимости от формы аноректальной патологии выполняли различные оперативные вмешательства. Длительность подготовки зависела от возраста ребенка, тяжести состояния, наличия сопутствующих пороков развития. При низких формах атрезии выполняли промежностную или заднесагиттальную проктопластику. При промежуточной и высокой атрезии прямой кишки в периоде новорожденности накладывалась колостома в виде *anus preter naturalis* на подвижную петлю сигмовидной кишки, основной этап хирургической коррекции выполнялся в возрасте от 3-6 мес. до 9 мес. в зависимости от времени повторного поступления ребенка в стационар. В соответствии с проведенным оперативным вмешательством больные распределились следующим образом. В 8 случаях была наложена декомпрессионная колостома (28,6%), 20 детям выполнена промежностная аноректопластика (57,1%): промежностная аноректопластика по Диффенбаху выполнена у 7 пациентов, задняя сагиттальная аноректопластика по Пена выполнена у 13 пациентов. 8 пациентам после наложения колостомы в последующем была выполнена брюшно-промежностная аноректопластика.

Показаниями для выполнения этапного хирургического вмешательства, т.е. наложения колостомы в периоде новорожденности, были:

- высокие и промежуточные формы аноректальной атрезии;
- наличие ректо-уретральных, ректо-вагинальных свищей;
- наличие других тяжелых пороков развития, требующих хирургической коррекции в urgentном порядке (диафрагмальные грыжи, пороки сердца и т.д.);
- тяжелое общее состояние новорожденного (недоношенность, незрелость, неврологическая патология и т.д.).

Наличие ректо-вестибулярного свища в большинстве случаев позволяло разбужировать свищ бужами Гегара до диаметра, необходимого для достаточного опорожнения кишечника.

При перинеальных свищах, анальных мембранах обычно достаточно было традиционного бужирования. Подбор бужей проводили следующим образом: в 1-4 месяца использовали буж № 8-11 Fr; в 4-8 месяцев буж № 12-14 Fr; 8-12 месяцев буж № 14 Fr. Ежедневно, постепенно проводили калибровку бужирования до достижения возрастного размера. После достижения возрастного размера, бужирование производили ежедневно в течении 1 месяца, в течение последующего периода наблюдения (реабилитации) бужирование проводилось 2-3 раза в неделю. У 2 больных (7,1%) возникла необходимость мобилизации свища и перемещения его в центр наружного сфинктера. У 3 больных (10,7%) с низкой атрезией и ректо-перинеальным свищом была выполнена сфинктеросохраняющая аноректопластика.

Таким образом, наличие аноректальной атрезии с ректо-вестибулярным свищом определило более поздние сроки оперативного вмешательства. У 3 больных (10,7%) операция выполнялась на 3-4 месяце жизни. Однако небольшое отверстие свища не может обеспечивать адекватное опорожнение. Это приводит к развитию мегаректосигмоида, образованию каловых камней и вторичному изменению стенки прямой кишки (нарушение иннервации, склерозирование), а в дальнейшем к функциональным нарушениям акта дефекации. Поэтому, даже при наличии достаточно эффективной дефекации через вестибулярный свищ, мы являемся сторонниками ранней коррекции аномалии - к 2-3 месяцам жизни, до формирования мегаректум. Методом выбора оперативного пособия являлась промежностная аноректопластика по Диффенбаху и задняя сагиттальная аноректопластика по Пену.

В послеоперационном периоде использовали стандартную программу реабилитации больных, включающую систематическое бужирование неоануса, электростимуляцию мышц промежности, массаж, ЛФК. Первый этап реабилитации больные проходили сразу после операции, следующие этапы - во время плановых госпитализаций в стационар. Клинический результат оценивали спустя 1-2 года после окончания всех этапов хирургической коррекции и проведения реабилитационной терапии.

Спустя 2-3 недели после заживления послеоперационной раны выполняли бужирование неоануса бужами Гегара до размера № 8-10 Fr, ребенок выписывался домой, при этом мать обучали пальцевому бужированию неоануса.

Из 28 пациентов с аноректальной аномалией умерло 2 ребенка (7,1%) в группе сравнения. Один пациент умер после радикальной операции в возрасте 3 месяца и один пациент в возрасте 1 месяца после радикальной операции в связи с тяжелой сопутствующей патологией. Таким образом, было выполнено 7 промежностных аноректопластик по Диффенбаху, 13 заднесагиттальных аноректопластик по Пена, 8 брюшно-промежностных аноректопластик.

Пилоромиотомия по Фреде-Веберу-Рамштедту была произведена 80 пациентам с врожденным гипертрофическим пилоростенозом (36 детей - основная группа и 45 детей - группа сравнения). В данной группе инфицированность составила 15,0% (12 пациентов) у которых выявлены специфические IgG к разным ПВВ. У 58,3% пациентов был выявлен возбудитель CMV (7 пациентов). Среди инфицированных пациентов с гипертрофическим пилоростенозом острое течение инфекционного процесса документировано у 66,7% (8 пациентов).

Один ребенок с гипертрофическим пилоростенозом из группы сравнения умер, таким образом летальность составила 1,2%. Причиной смерти была пилоростенотическая эклампсия.

Таким образом, у 21 из 39 пациентов (53,8%), оперированных по поводу АП, в послеоперационном периоде возникли осложнения в виде двусторонней госпитальной пневмонии и у 4 детей (10,3%) в виде стеноза пищевода в области анастомоза. После операций по поводу дигестивной атрезии осложнения наблюдали у 12 из 26 детей (46,2%). Из них у 7 пациентов (26,9%) документировали перфорацию приводящего сегмента кишки, мекониальный перитонит, множественные межпетельные абсцессы, раннюю спаечную кишечную непроходимость. У 3 детей (11,5%) перитонит развился на фоне несостоятельности кишечных швов анастомоза. У 2 детей (7,7%) возникли нагноения в области послеоперационной раны. Осложнения после операций по

поводу атрезии анального отверстия и прямой кишки были у 6 из 28 пациентов (21,4%). У 4 детей (14,3%) возник гнойно-воспалительный процесс в области послеоперационной раны и у 2 детей (7,1%) в виде спаечной кишечной непроходимости. У 5 из 80 пациентов (6,3%), оперированных по поводу врожденного гипертрофического пилоростеноза, отмечалась двусторонняя госпитальная пневмония и у одного ребенка (1,3%) развилась послеоперационная спаечная кишечная непроходимость.

Из общего количества осложнений, требующих хирургического вмешательства, наиболее часто встречался прогрессирующий гнойный перитонит. При проведении релапаротомии по поводу распространённого послеоперационного перитонита (12 наблюдений) использовали срединный доступ (6,9%). Эвакуацию выпота из брюшной полости производили электрическим атмосфером с использованием неприсасывающихся наконечников. В случае удаления густого сливкообразного гноя, обычно выполняющего полость абсцессов, использовали марлевые салфетки. Плёнчатые наложения фибрина на петлях кишок удаляли анатомическими пинцетами или препаровочными тупферами.

Санация брюшной полости являлась важным этапом релапаротомии. Во всех случаях применялся лаваж до "чистых вод" с использованием различных антисептиков (предпочтение отдавали раствору Декасан). Конечно, выбор раствора играет свою роль ввиду различной биологической тропности препаратов, антибактериальных и физико-химических свойств, но главная смысловая нагрузка - в механическом очищении брюшной полости. Пролонгированный послеоперационный лаваж с использованием различных проточно-аэрационных способов не применялся.

В тех случаях, когда развитие гнойного послеоперационного перитонита, или некроз кожных лоскутов приводили к возникновению эвентерации внутренних органов (5 случаев - 2,9%), проводилась срединная релапаротомия. При наличии гноя в брюшной полости проводился лаваж брюшной полости. При некрозе кожных лоскутов производилось экономное иссечение некротически

изменённых тканей. Повторно рана ушивалась - П-образными швами.

Достаточно частой причиной осложнённого течения заболевания у наших пациентов явилась ранняя спаечная кишечная непроходимость (10 наблюдений - 5,8%). У детей со спаечной кишечной непроходимостью выполняли продольную срединную релапаротомию. Ревизия кишечника включала исследование всей кишечной трубки, разделение сращений (спаек) преимущественно острым путём. Предварительно проводили новокаиновую блокаду корня брыжейки тонкой кишки с целью пресечения афферентной болевой импульсации. У детей с полной ранней спаечной кишечной непроходимостью препятствие носило obturационный характер. Наиболее часто изменения в тонкой кишке наблюдались в виде фиксированных перегибов и "двустволок". Адгезии у этой категории больных были весьма рыхлыми и легко поддавались разъединению. После восстановления проходимости определяли жизнеспособность кишечника. При этом учитывали такие признаки, как цвет, тонус, перистальтику кишки, пульсацию сосудов брыжейки. Оценивали динамику перечисленных симптомов трижды: в момент ревизии, после устранения морфологического субстрата непроходимости и после проведения реабилитационных мероприятий - тёплых влажных компрессов, инфильтрации брыжейки кишки новокаином, в случае необходимости - деторзии кишечника и т.д. Большое значение придавали симптому "шёлковой подкладки", который возникает в случае расслоения слизисто-подслизистого и мышечного слоёв стенки кишки. В тех случаях, когда просвет кишечной трубки во время операции не вскрывался, эвакуация кишечного содержимого осуществлялась путём антеградного или ретроградного выдаивания с последующей аспирацией через зонд. Если по ходу вмешательства происходило вскрытие просвета кишки, иногда выполнялась ретроградная одномоментная интубация приводящего отдела с последующей активной аспирацией. Эта манипуляция производилась в условиях тщательного ограничения операционного поля. Для декомпрессии верхних отделов ЖКТ в послеоперационном периоде применяли интубацию желудка и тонкой кишки. Установленный зонд удерживали до разрешения пареза кишечника.

При нагноениях послеоперационной раны (7 случаев - 4,1%) помимо общей антибактериальной терапии проводили местное лечение. Лечение заключалось в механическом очищении раны от гноя и некротических тканей, применении антисептических растворов (раствор бриллиантовой зелени, кутасепта) и антибактериальных препаратов в виде присыпки (банеацин, гентаксан) и мази (банеацин, левосин, левомеколь).

При возникновении лигатурных свищей (9 наблюдений - 5,2%), производили удаление лигатуры, которая провоцировала формирование свища. В последующем свищевой ход обрабатывали раствором бриллиантовой зелени, накладывали мазевые повязки.

5.2. Особенности консервативного лечения детей с врожденными пороками развития ЖКТ, ассоциированными с персистирующими внутриклеточными возбудителями.

Проведение консервативных мероприятий детям с врождёнными пороками развития ЖКТ начинали сразу же после рождения, в условиях родильного зала. По сути, эти мероприятия являлись начальным этапом предоперационной подготовки. В среднем время проведения предоперационной подготовки составляло 6-24 часа. У большинства больных (исключение - дети с атрезией пищевода) выполнялась декомпрессия желудочно-кишечного тракта, проводилась пассивная или активная аспирация содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки через назогастральный зонд. Новорожденные с врожденными дефектами ЖКТ переводились в детский хирургический центр преимущественно силами специализированной транспортной бригады. Для транспортировки использовалась специализированная машина центра экстренной и неотложной медицинской помощи, оснащённая транспортным кувезом. Реанимационно-консультативная бригада состояла из врача-реаниматолога, фельдшера (медицинской сестры) и детского хирурга. При ректальной температуре 36°C и менее в обязательном порядке проводилась ИВЛ. Для согревания ребенка использовали транспортный кувез. Во время транспортировки проводилась

инфузия глюкозы в дозе 4-6 мг/кг/мин и более, если у пациента не было гипогликемии, и как минимум 8 мг/кг/мин, если она была. По показаниям проводилась инфузия и других инфузионных сред. Во время трансфера проводился контроль частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, температуры тела, артериального давления. Также проводилась мониторинговая электрокардиоскопия и пульсовая оксиметрия. Эти данные заносились в карту транспортировки. Кроме того, в карту транспортировки заносились параметры ИВЛ (или FiO_2 при оксигенотерапии) и другие лечебные мероприятия.

У детей с имеющимися нарушениями витальных систем (ДН II-IV степени, НК II-III степени), предоперационная интенсивная терапия включала респираторную поддержку. Обычно проводили ингаляцию подогретого, увлажнённого кислорода. В наиболее тяжёлых случаях, когда ребёнок был не в состоянии обеспечить нормальный газообмен, либо имело место развитие декомпенсированной дыхательной недостаточности, осуществляли проведение искусственной вентиляции лёгких. Методом выбора искусственной вентиляции была вспомогательная ИВЛ с использованием атарактиков (сибазон) в дозе 1 мг/кг.

Инфузионная терапия детям с врождёнными пороками ЖКТ проводилась с соблюдением строгого дозирования жидкости, как правило, применялись перфузоры и шприцевые насосы. Инфузионная терапия включала, кроме растворов кристаллоидов, раствор допамина, дозируемый 2 мкг/кг/мин, и переливание одногруппной свежзамороженной плазмы в объеме 5-10 мл/кг. Коллоидные плазмозамещающие растворы вводились из расчёта 20 мл/кг. Переливание крови использовали достаточно редко и только по строгим показаниям. Это связано с возросшим риском заражения такими инфекционными заболеваниями, как СПИД, гепатит, сифилис.

На протяжении всего предоперационного периода особое внимание уделяли соблюдению оптимального температурного режима. У детей с врождёнными пороками ЖКТ, где, как правило, увеличена потеря тепла, применяли методы дополнительного обогрева (стационарные и транспортные кюветы,

дополнительный обогрев операционного стола и т.п.).

В качестве анестезиологического пособия применяли эндотрахеальный наркоз. В качестве базис-наркоза использовали раствор кетамина 2-4 мг/кг массы тела. Анестезия достигалась наркотическим анальгетиком фентанилом (0,01 мг/кг). Миорелаксация во время анестезии достигалась применением деполяризующих миорелаксантов.

В раннем послеоперационном периоде стабилизировали терморегуляцию, обеспечивали декомпрессию желудка и кишечника путём постановки постоянного назогастрального зонда. В течение всего периода, пока сохранялось отведение застойного отделяемого из желудка, проводили адекватное парентеральное питание. В течение первых суток послеоперационного периода проводилась принудительная вентиляция в режиме IMV (принудительная перемежающаяся вентиляция) с установлением параметров искусственной вентиляции лёгких (PIP, PEEP, i:E, скорость газового потока соответствовала 2 л/мин/кг). У подавляющего большинства пациентов через сутки принудительная вентиляция лёгких заменялась постоянным принудительным дыханием (PEEP) через интубационную трубку с давлением на выдохе 4-6 см H₂O с концентрацией O₂ (FiO₂) 40-50%. Если в течение 8-10 часов состояние не ухудшалось, дети переводились на дыхание через назальные канюли (P-5 см H₂O). В дальнейшем постепенно уменьшали давление в дыхательных путях на 2 см H₂O каждые 8-12 часов и переводили на увлажнённую оксигенацию 30-40% O₂ через маску. В случаях, когда имело место сопутствующее поражение лёгких или значительное повышение внутрибрюшного давления, проводили высокочастотную искусственную вентиляцию лёгких. Она проводилась аппаратом SLE-5000, частота осцилляций составляла 10-12 Гц. Выход из высокочастотной ИВЛ осуществлялся постепенно, частоту осцилляций снижали на 0,5-1 Гц в час. Длительность высокочастотной ИВЛ составляла 36-72 часа. В исключительных случаях ее пролонгировали до 5-7 суток.

С целью профилактики септических осложнений все больные получали 2-3 курса антибактериальной терапии средней продолжительностью 10 суток

(цефалоспорины, аминогликозиды, имипенемы, защищенные пенициллины, препараты метронидазола, антимиотики). Введение антибиотиков начинали на этапе предоперационной подготовки. Второй и третий курсы антибактериальной терапии назначали исходя из результатов лечения и бактериального анализа.

Лечение пневмоний у всех пациентов включало проведение двух курсов эмпирической антибактериальной терапии. На первом этапе терапии использовали два препарата с парентеральным путем введения. У 5 пациентов особенности течения пневмонии диктовали необходимость использовать на втором этапе 2-х антибактериальных препаратов, у 6 пациентов - одного. Средняя продолжительность лечения составила $16,8 \pm 0,54$ дней.

Учитывая то, что жидкостные потери у этой группы пациентов значительно возрастают, инфузионная терапия проводилась из расчёта $\approx 130\%$ от нормативного объёма потребления жидкости. Основными критериями эффективности гидратации являлись наличие облигатного диуреза, стабильная гемодинамика, адекватная микроциркуляция, отсутствие метаболических нарушений. Помимо этого добавлялся объём жидкости на компенсацию патологических потерь. В первые сутки объём инфузии составлял 135-140 мл/кг/сут., при этом темп диуреза составлял 0,8-2,0 мл/кг/час. С целью стабилизации гемодинамики в терапию включали допамин в дозе 2-10 мл/кг/мин. На вторые сутки объём вводимой жидкости увеличивали до 200-215 мл/кг/сутки, при этом диурез составлял не менее 2 мл/кг/сут. В дальнейшем объём инфузии уменьшали, постепенно добиваясь отрицательного жидкостного баланса.

Синдромная терапия обязательно включала муколитики (АСС, Лазолван), ферменты (Панкреатин, Мезим, Пангрол), стимуляторы перистальтики (Прозерин) и эубиотики (Линекс, БиоГая, Бифи-форм).

Парентеральное питание новорождённых начинали через 12-24 часов после проведенного оперативного лечения. Начинали с введения аминокислот из расчёта 0,5 г/кг. В дальнейшем дозу увеличивали до 2-3 г/кг. В качестве углеводов для парентерального питания применяли 10-20% растворы глюкозы. Через 24-48 часов после операции вводили 10-20% жировые эмульсии.

Медикаментозную стимуляцию кишечника проводили с первых суток послеоперационного периода. Как правило, у детей с благоприятным течением послеоперационного периода, парез кишечника разрешался к 4-14 суткам. У больных после купирования выраженных воспалительных процессов брюшной полости парез кишечника разрешался к 12-21 суткам послеоперационного периода. Показанием к удалению назогастрального зонда и началу энтерального питания считали уменьшение объема эвакуированного за сутки застойного кишечного содержимого до 20 см³.

Показанием к проведению этиотропной терапии врожденных TORCH-инфекций у детей являлся активный период клинически манифестной формы заболевания и вида возбудителя. Терапия назначалась согласно протокола МОЗ Украины от 09.07.2004 г. № 354 "Про затвердження протоколів лікування та діагностики інфекційних хвороб у дітей", методическим рекомендациям Е.И. Юлиша и соавт. и О.В. Поповой и соавт.

У детей с активной стадией инфекционного процесса, обусловленного HSV-1,2, EBV, первый этап лечения включал назначение препаратов Зовиракс (Р.У. № UA/8281/01/01) - в/венно медленно, в течение 1 часа, по 10-20 мг/кг, каждые 8 часов или Виролекс (Р.У. №: UA/2526/03/01) - в/венно медленно по 10 мг/кг каждые 8 часов. Действующее вещество - ацикловир. У ряда больных дозировка увеличивалась до 15-20 мг/кг. Длительность лечения препаратами ацикловира в среднем составила 10-14 дней. В дальнейшем назначался месячный курс лечения препаратом с иммуномодулирующим действием Иммунофлазид (Р.У. №: UA/5510/01/01) по 0,5 мл-2 раза в сутки. Действующее вещество - протекфлазид. После окончания курса лечения определяли степень активности инфекционного процесса HSV-1,2, EBV. Если ДНК возбудителей HSV-1,2, EBV обнаруживали во время контрольного обследования, проводили повторный курс лечения препаратами ацикловира и протекфлазида.

Для этиотропного лечения врожденной CMV инфекции назначали препарат Цитотект. Цитотект - специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения. Выпускается в виде 10% раствора,

готового к применению. Антицитомегаловирусный иммуноглобулин вводился внутривенно, при помощи перфузионного насоса, со скоростью 5-7 мл/час.

При манифестных формах цитомегаловирусной инфекции антицитомегаловирусный иммуноглобулин назначался:

- по 2 мл/кг/сутки с введением через 1 день, на курс - 3-5 введений или:

- по 4 мл/кг/сутки введение через каждые 3 дня - в 1-й день терапии, на 5-й и на 9-й день терапии.

В дальнейшем суточная доза снижалась до 2 мл/кг/сутки. В зависимости от клинической симптоматики и активности инфекционного процесса, антицитомегаловирусный иммуноглобулин вводился еще 1-3 раза с тем же интервалом. При необходимости второго курса лечения препарат иммуноглобулина комбинировали с иммуномодулирующим препаратом, оказывающими иммуностимулирующее действие, особенно на Т-клеточное звено иммунитета, и обладающие антивирусным свойством - Виферон (Р.У.№ 300/12-300200000). На курс препарат назначали по 1 суппозиторию 150000 МЕ 2-3 раза в сутки на протяжении 5 дней, повторно назначались 2-3 курса с перерывом между ними не менее 5 дней.

На фоне проводимой этиотропной терапии HSV-1,2, CMV, EBV, при наложении вторичной бактериальной микрофлоры, назначались антибиотики широкого спектра действия с учетом чувствительности микроорганизмов, обуславливающих развитие осложнений.

Детям с активной стадией инфекции, обусловленной Ch.tr., на первом этапе лечения назначался Сумамед (Р.У.№: UA/2396/02/02), действующее вещество - азитромицин, в дозе 10 мг/кг, 1 раз в сутки, на протяжении 7-10 дней, с последующим месячным курсом лечения препаратом протеплазид. После окончания курса лечения исследовали степень активности хламидийной инфекции, что определяло дальнейшую тактику лечения. В случае обнаружения ДНК Ch.tr. в сыворотке крови назначали повторный курс азитромицина в течении 10 дней с последующим месячным курсом препарата протеплазид.

При обнаружении активной стадии МИКСТ-инфекции составляли индивидуальную программу лечения, специфика которой была обусловлена видами возбудителей. При наличии ассоциации герпесвирусных инфекций (CMV, HSV-1,2, EBV) в любой комбинации с Ch.tr. ребенку назначался первый курс лечения, который состоял из 10-ти дневного приема ацикловира и 10-ти дневного курса азитромицина в возрастной дозе согласно инструкции. Затем назначали месячный курс лечения препаратом протекфлазид. После окончания первого курса лечения определяли степень активности МИКСТ-инфекции. При обнаружении ДНК возбудителей проводили повторный курс лечения, который включал: при наличии ДНК HSV-1,2, CMV, EBV - 10-ти дневный прием препарата ацикловир; при обнаружении ДНК Ch.tr. - 10-ти дневный прием препарата азитромицин с повторным курсом иммуномодулирующих препаратов.

При активной стадии герпесвирусной МИКСТ-инфекции (CMV, HSV-1,2, EBV) в различных комбинациях первый курс лечения состоял из 10-ти дневного приема препарата ацикловир в возрастных дозах с последующим месячным курсом лечения препаратом протекфлазид. После окончания первого курса лечения определяли степень активности МИКСТ-инфекции. При обнаружении ДНК возбудителей в сыворотке крови проводили повторный курс лечения, который включал 10-ти дневный прием препарата ацикловир с месячным курсом препарата протекфлазид.

Все больные, инфицированные внутриклеточными возбудителями с наличием дисбаланса цитокинового статуса, получили 3-х месячный курс комплексного растительного противовирусного препарата протекфлазид в возрастной дозе согласно инструкции. После его окончания осуществляли 2-месячный перерыв с дальнейшим вторым месячным курсом лечения препаратом протекфлазид.

Как правило, все дети с врожденными пороками развития ЖКТ, у которых диагностировалась активная стадия TORCH-инфекции, первый курс противовирусной терапии получили во время стационарного лечения, все последующие курсы лечения и наблюдения проводились амбулаторно.

Контроль эффективности лечения проводили после окончания первого курса лечения и через 3 месяца. Критериями его эффективности были наличие ДНК возбудителя в сыворотке крови; динамика показателей уровня специфических Ig G; наличие воспалительных осложнений, не связанных с хирургической коррекцией пороков развития ЖКТ; количество койко-дней после проведенного оперативного вмешательства.

Анализ эффективности лечения инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями, проведен у 42 пациентов с различными пороками развития ЖКТ. Из них лиц женского пола было 15 (35,7%), мужского - 27 (64,3%).

Данные наличия ДНК возбудителей ПВВ у детей подгруппы инфицированных больных представлены на рис. 5.4.

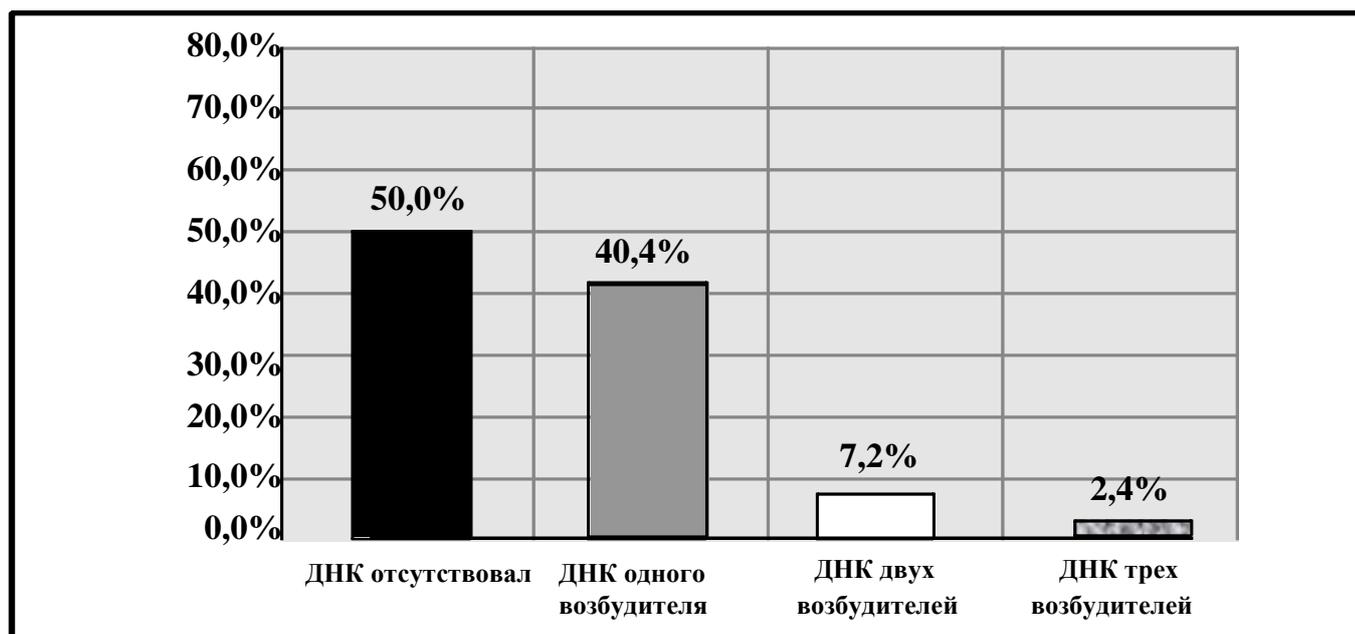


Рис. 5.4. Наличие ДНК персистирующих внутриклеточных возбудителей в сыворотке крови инфицированных пациентов с ВПР ЖКТ.

Исчезновение активности инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями, после проведения первого курса противовирусной терапии отмечено у 16 детей (76,2%). У 5 пациентов (23,8%), у которых сохранялись показатели активности инфекционного процесса,

был проведен повторный курс противовирусной терапии. Контроль после ее окончания свидетельствовал об отсутствии активности инфекционного процесса.

Показатели активности цитокинов у инфицированных пациентов в зависимости от стадии активности инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями, представлены в табл. 5.3.

Таблица 5.3.

Показатели цитокинового статуса у инфицированных детей в зависимости от стадии активности ПВИ (n=42)

Показатели	Группы сравнения ($\bar{X} \pm m$)		p - уровень значимости U-критерия Манна-Уитни
	Активная стадия ПВИ (n=21)	Латентная стадия ПВИ (n=21)	
IL 1	352,38±2,74*	195,40±1,43	0,01
IL 2	392,39±1,89*	396,83±1,30	0,05
IL 6	80,64±0,69*	26,67±0,43	0,01
IL 8	27,74±0,24	33,77±0,67	0,01
IL 10	9,11±0,22	8,94±0,09	0,54
ФНО- α	71,05±0,44*	41,27±0,27	0,01
ИНФ- α	4,81±0,23	5,05±0,08	0,31
ИНФ- γ	382,13±1,47*	196,05±4,44	0,01

Примечание. * - расхождение вероятно ($p < 0,05$) по сравнению с латентной стадией ПВИ.

У всех пациентов с ВПР ЖКТ выявлен дисбаланс цитокинов, который проявлялся в повышении активности провоспалительных интерлейкинов (IL 1, IL 2, IL 6), ИНФ- γ и ФНО- α и снижением средних концентраций противовоспалительных интерлейкинов: IL 10, ИНФ- α в сыворотке крови.

У пациентов с активной (репликативной) стадией инфекции, обусловленной персистирующими внутриклеточными возбудителями, возникал более выраженный дисбаланс цитокинов с достоверным превышением средних величин

показателей провоспалительных IL 1, IL 2, IL 6, ИНФ- γ и ФНО- α по сравнению с показателями у пациентов с латентной стадией инфекции. Показатели среднего уровня титра ИНФ- α , IL 10 не имели достоверного расхождения в группах сравнения. У ДНК-отрицательных пациентов основной группы средние показатели активности IL 8 были выше, чем у ДНК-положительных пациентов, не достигая уровня вероятности.

Всем детям с ВПР ЖКТ, у которых были выявлены нарушения в цитокиновом статусе, и латентной стадией ПВИ (не требующей специфической противовирусной терапии) был проведен курс иммуномодулирующей терапии протектином.

После проведения специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии отмечено снижение активности провоспалительных цитокинов (IL 1, IL 2, IL 6), ИНФ- γ и ФНО- α и повышение активности противовоспалительных цитокинов IL 10 и ИНФ- α .

Из 173 наблюдавшихся пациентов осложнения в послеоперационном периоде были отмечены у 61 (35,3%). К группе наиболее тяжёлых осложнений относили двустороннюю госпитальную пневмонию, прогрессирующий перитонит по продолжению, позднюю спаечную кишечную непроходимость и несостоятельность кишечного анастомоза. Гораздо менее опасными, хотя и нежелательными осложнениями, являлись нагноение раны, лигатурные свищи и инфильтраты мягких тканей.

У 25 детей (29,4%) основной группы и у 36 детей (40,9%) группы сравнения в послеоперационном периоде возникли осложнения. Структура осложнений послеоперационного периода представлена в табл. 5.4.

Таблица 5.4.

Осложнения, возникшие у детей после хирургической коррекции врожденных пороков ЖКТ (n=173)

Осложнения	Основная группа (n=85)				Группа сравнения (n=88)	
	Подгруппа инфицированных пациентов		Подгруппа неинфицированных пациентов		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%		
Двусторонняя госпитальная пневмония	11	12,9	-	-	15	17,1
Перитонит	4	4,7	-	-	8	9,1
Нагноение послеоперационной раны	2	2,4	1	1,2	4	4,5
Спаечная кишечная непроходимость	5	5,9	2	2,4	9	10,2

Осложненное течение послеоперационного периода имело место у 25 детей, (29,4%) основной группы, структура осложнений послеоперационного периода представлена на рис. 5.5.

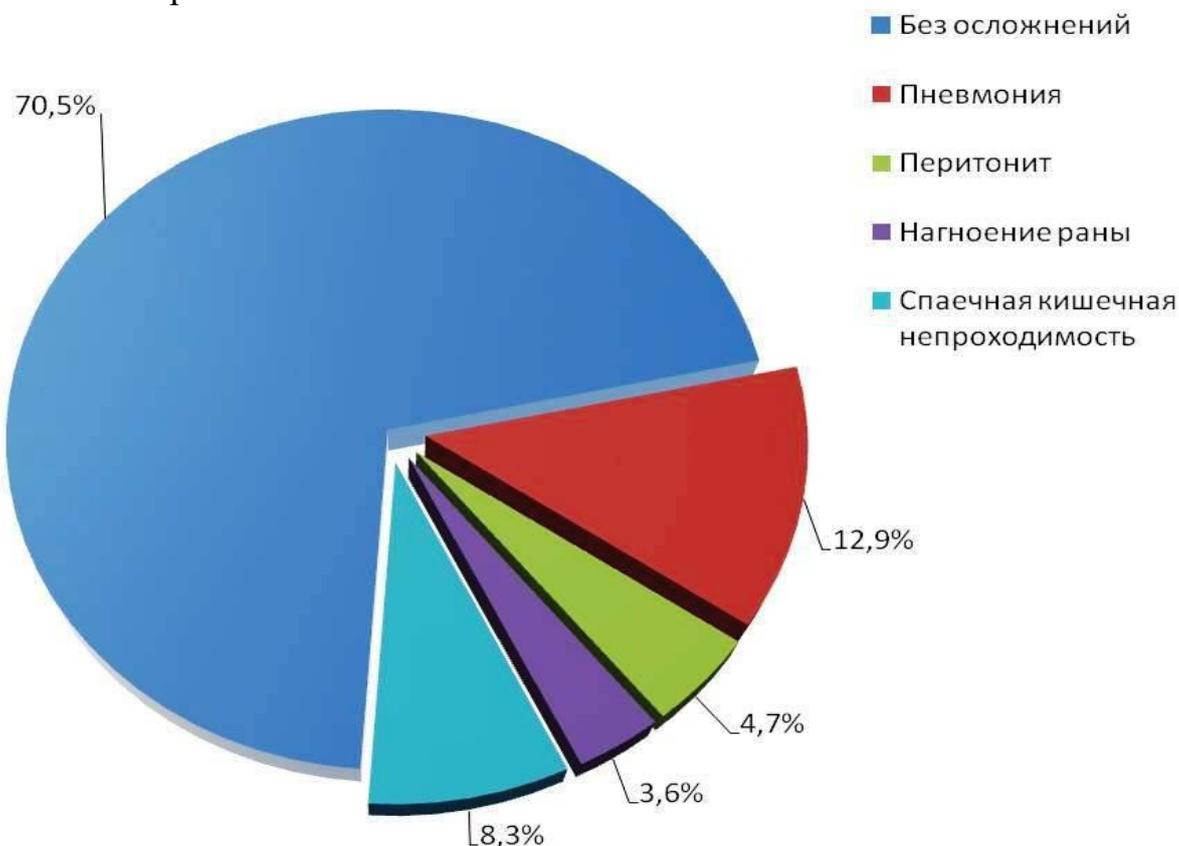


Рис. 5.5. Структура послеоперационных осложнений у пациентов основной группы с врожденными пороками развития ЖКТ.

Данные, представленные на рис. 5.5, свидетельствуют о том, что у 11 пациентов (12,9%), прооперированных по поводу врожденных пороков ЖКТ, послеоперационный период был осложнен развитием двусторонней госпитальной пневмонии, что было чаще по сравнению с другими осложнениями воспалительного характера - перитонитом (4 ребенка, 4,7%) и нагноением послеоперационной раны (3 ребенка, 3,6%). У 2 пациентов (2,4%) течение пневмонии осложнилось экссудативным плевритом и у 2 пациентов (2,4%) развился ателектаз легких. Перитонит, который возникал на 2-3 сутки послеоперационного периода, имел место у 4 детей (4,7%) с врожденными пороками ЖКТ, во всех случаях инфицированных ПВВ. Нагноения послеоперационной раны возникли у 2 пациентов (2,4%) с ВПР ЖКТ на фоне ПВИ и у 1 пациента (1,2%) с ВПР ЖКТ без ПВИ. Поздняя спаечная кишечная непроходимость возникла у 7 детей (8,3%), из которых 5 пациентов (5,9%) были инфицированы ПВИ. У 21 пациента (84,0%) с послеоперационными осложнениями констатировали инфицирование ПВВ.

Количество осложнений в послеоперационном периоде у детей, прооперированных по поводу обструктивных пороков развития ЖКТ группы сравнения представлены на рис. 5,6.

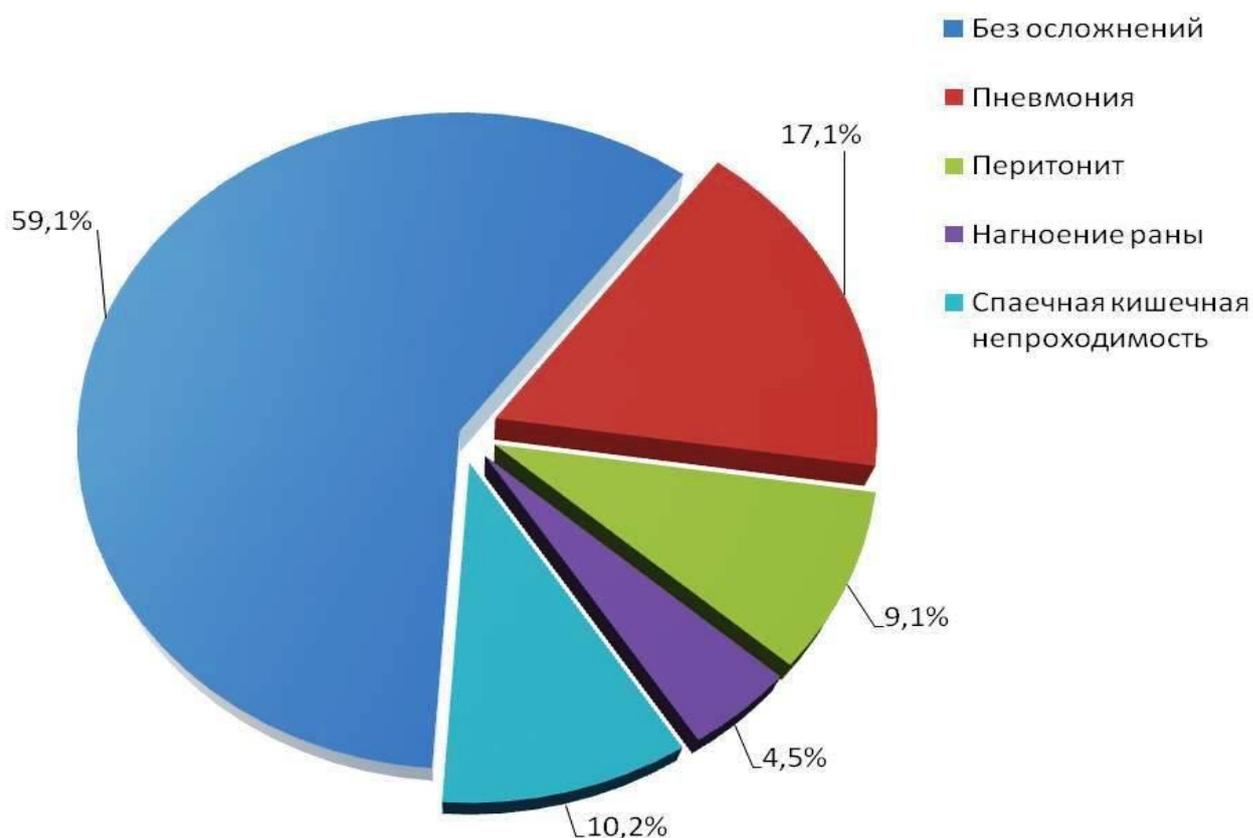


Рис. 5.6. Структура послеоперационных осложнений у пациентов группы сравнения с врожденными пороками развития ЖКТ.

Данные, представленные на рис. 5.6, свидетельствуют о том, что у 36 детей (40,9%) группы сравнения возникли осложнения в послеоперационном периоде. У 15 пациентов (17,1%) послеоперационный период был осложнен развитием двусторонней госпитальной пневмонией, что было чаще по сравнению с другими гнойно-воспалительными осложнениями - перитонит (8 детей, 9,1%) и нагноение послеоперационной раны (4 ребенка, 4,5%). Ранняя спаечная кишечная непроходимость в послеоперационном периоде возникла у 9 детей (10,2%).

Анализируя послеоперационные осложнения, можно сделать вывод, что чаще в 40,9% случаев осложнения наблюдались в группе сравнения, в которой не проводилось обследование и лечение детей с ПВИ. В основной группе, где пациентов обследовали на наличие ПВИ и в случае выявления ПВВ назначалась специфическая этиотропная и иммуномодулирующая терапия, осложнения возникли в 29,4% случаев.

Результаты сравнительного анализа частоты послеоперационных осложнений, которые могли быть обусловлены внутриутробным инфицированием, у пациентов основной группы и группы контроля, представлены на рис. 5.7.

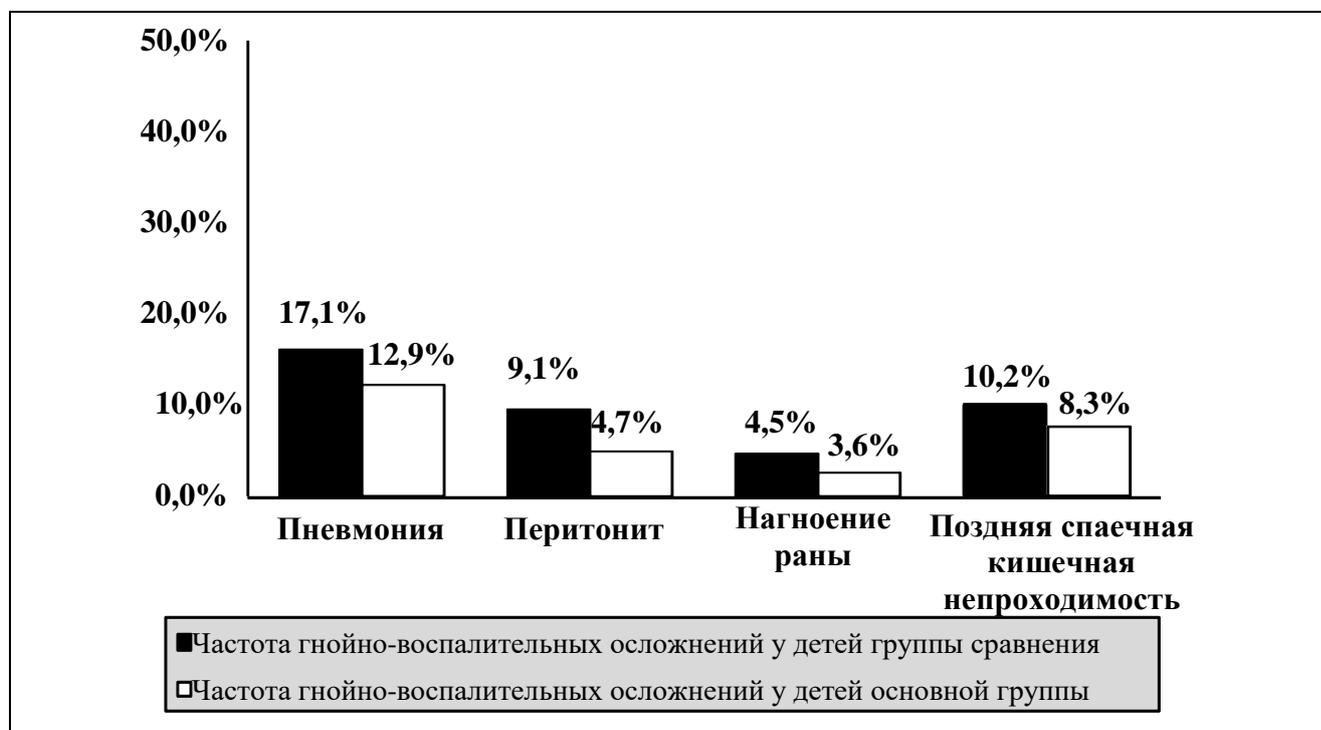


Рис. 5.7. Частота послеоперационных осложнений после хирургической коррекции врожденных пороков развития ЖКТ у детей основной группы и группы сравнения.

Согласно данным, представленным на рис. 5.7, у больных с ВПР ЖКТ и инфекционным процессом, обусловленным персистирующими внутриклеточными возбудителями на фоне этиотропной терапии, количество осложнений в послеоперационном периоде было меньше (25 детей, 29,4%), по сравнению с пациентами группы сравнения (36 детей, 40,9%). Развитие двусторонней госпитальной пневмонии у детей основной группы отмечено в 11 случаях (12,9%) что было меньше чем у пациентов группы сравнения (17,1%) 15 случаев. Прогрессирующий перитонит по продолжению у пациентов основной группы наблюдали в 4 случаях (4,7%), что было реже, чем в группе сравнения - 8 пациентов (9,1%). Поздняя спаечная кишечная непроходимость у детей,

прооперированных по поводу врожденных пороков ЖКТ, развилась у 7 пациентов основной группы (8,3%), и у 9 новорожденных (10,2%) группы сравнения. Нагноение послеоперационной раны у больных с ВПР кишечной трубки чаще встречалось у пациентов группы сравнения - 4 новорожденных (4,5%). У детей основной группы нагноение послеоперационной раны отмечалось у 3 больных (3,6%).

Результаты сравнительного анализа пребывания пациентов основной группы и группы сравнения в стационаре после оперативной коррекции врожденных пороков развития ЖКТ представлены в табл. 5.5.

Таблица 5.5.

Сроки пребывания пациентов с врожденными пороками развития ЖКТ на стационарном лечении

Врожденная аномалия ЖКТ	Койко-дни	
	Основная группа (n=85) M±m	Группа сравнения (n=88) M±m
Атрезия пищевода	32,1±1,12	35,2±1,09
Дигестивная атрезия	29,8±1,10	34,8±1,09
Аноректальная атрезия	19,2±0,94	22±0,95
Пилоростеноз	10,4±0,73	12,4±0,73
Всего	22,9±0,95	26,1±0,94

Данные, представленные в табл. 5.5, свидетельствуют о сокращении сроков пребывания больных основной группы в стационаре по сравнению с группой сравнения. Длительность стационарного лечения в основной группе у пациентов с атрезией пищевода снизилась на 3,1 койко-дня, с дигестивной атрезией - на 5 койко-дней, с атрезией анального отверстия и прямой кишки - на 2,8 койко-дня и с пилоростенозом - на 2 койко-дня. Общая продолжительность госпитализации в основной группе снизилась на 3,2 койко-дня, что было достоверно ($p < 0,05$) ниже ($22,9 \pm 0,95$ койко-дня) по сравнению с аналогичным показателем у пациентов группы сравнения ($26,1 \pm 0,94$ койко-дня).

Количество летальных исходов у пациентов с врожденными пороками развития ЖКТ представлены в табл. 5.6.

Таблица 5.6.

Количество случаев летальных исходов пациентов с врожденными пороками развития ЖКТ (n=173)

Врожденная патология	Основная группа (n=85)		Группа сравнения (n=88)	
	Абс.	%	Абс.	%
Атрезия пищевода	5	5,9	8	9,1
Дигестивная атрезия	4	4,7	3	3,4
Аноректальная атрезия	0	0,0	2	2,3
Пилоростеноз	0	0,0	1	1,1
Всего	9	10,6	14	15,9

Анализ данных табл. 5.6 показывает, что количество летальных исходов у пациентов с врожденными аномалиями ЖКТ достоверно выше ($p < 0,05$) в группе сравнения (14 детей, 15,9%), чем в основной группе (9 детей, 10,6%). В основной группе летальные исходы встречались только у пациентов, оперированных по поводу атрезии пищевода и различных отделов тонкой и толстой кишки (5 пациентов, 5,9% и 4 пациента, 4,7% соответственно). Количество летальных исходов у пациентов с атрезией пищевода группы сравнения выше - 8 детей, 9,1%. В группе сравнения летальные исходы констатировали у детей, оперированных по поводу атрезии анального отверстия и прямой кишки и врожденного гипертрофического пилоростеноза (2 ребенка, 2,3% и 1 ребенок, 1,1% соответственно).

Таким образом, у больных с врожденными пороками развития ЖКТ, которые получили комплекс разработанных в клинике диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий, отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение количества осложнений (с 40,9% до 29,4%), а возникшие осложнения носили более "лёгкий" характер. При этом отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение количества койко-дней (с $26,1 \pm 0,94$ до $22,9 \pm 0,95$). У детей основной группы летальность достоверно ($p < 0,05$) снизилась на 5,3% по сравнению с пациентами группы сравнения (с 15,9% до 10,6%).

ГЛАВА 6

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Врожденные пороки развития ЖКТ у детей занимают четвертое место в структуре всех аномалий развития. Частота их колеблется в различных регионах Украины в пределах 8,4-9,7 на 10000 новорожденных детей, сохраняется тенденция к дальнейшему росту [34, 202]. Данная патология занимает значительное место в структуре смертности новорожденных: 5,81% детей с врожденными пороками развития ЖКТ погибают в течение суток, в течение первой недели жизни погибает 19,7% детей с ВПР ЖКТ, в течение первого месяца жизни погибает 9,3% новорожденных с ВПР ЖКТ, что свидетельствует о социальной значимости и тяжести течения этих заболеваний [11]. В последние годы большинство пороков развития ЖКТ успешно корригируются в неонатальном периоде. Эффективность реконструктивных хирургических операций зависит от ранней диагностики, адекватного предоперационной подготовки и своевременной транспортировки младенца в хирургический стационар [97].

В настоящее время доказано возможное участие в формировании врожденных пороков развития у плода, в том числе и желудочно-кишечного тракта, вирусных возбудителей с особым, внутриклеточным циклом развития и способностью к персистенции, за счет их тропности к эмбриональной ткани. При этом обязательным условием возникновения врожденных пороков развития ЖКТ в антенатальном периоде является хроногенное совпадение периода активного органогенеза кишечной трубки и действия внутриклеточного возбудителя. Патогенное действие возбудителей персистирующих внутриклеточных инфекций, начавшееся в антенатальном периоде, может продолжаться и после рождения ребенка, принимая участие в формировании иммунного дисбаланса. Это приводит к частым рецидивирующим инфекциям дыхательных путей, мочевыделительной системы и т.п., что осложняет течение

врожденных пороков ЖКТ, и является возможной причиной послеоперационных осложнений и летальных исходов [5, 32, 43, 87, 154, 198].

В настоящее время отсутствует единый подход к терапии и вторичной профилактике рецидивов инфекций, которые вызваны персистирующими внутриклеточными возбудителями. Несмотря на большой выбор противогерпетических препаратов, направленных как на купирование обострения, так и на стимулирование иммунного контроля в латентном периоде течения инфекционного процесса, их назначают в большинстве случаев эмпирически.

Нами было проведено комплексное обследование детей с ВПР ЖКТ с целью выявления инфицированности их персистирующими внутриклеточными возбудителями, стадирование активности инфекционного процесса, а также его влияния на развитие осложнений после хирургической коррекции ВПР ЖКТ и уровень летальности. Одной из задач было обоснование показаний для лечебно-реабилитационных мероприятий и изучение их эффективности.

Основные положения и выводы диссертационной работы основаны на результатах обследования, наблюдения и лечения 173 детей обоих полов в возрасте от одних до 28 суток. Работа выполнена на базе отделения патологии новорожденных Областной детской клинической больницы г. Донецка. Проведенные исследования соответствуют всем этическим нормам научных работ (получено разрешение этического комитета Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького МОЗ Украины, протокол № 12 от 09.03.2016 г.). Перед исследованиями родители всех детей были проинформированы о сути клинического исследования, лечения и возможных побочных эффектах.

Исследование было разделено нами на три этапа.

Первый этап исследования включал ретроспективный анализ медицинской документации новорожденных детей обоих полов, находящихся на лечении в ОПН ОДКБ г. Донецка по поводу врожденных пороков развития ЖКТ (атрезии, стенозы) за период 2011-2012 гг.

Второй этап исследования включал обследование всех новорожденных детей, находящихся на лечении в ОПН ОДКБ г. Донецка по поводу врожденных пороков развития ЖКТ (атрезии, стенозы) на наличие возбудителей TORCH-инфекций в течение 2013-2014 гг. Все пациенты, в случае обнаружения возбудителей внутриклеточных инфекций, проходили курс специфической этиопатогенетической терапии.

Третий этап исследования включал анализ полученных данных. Проведена итоговая экспертная оценка эффективности предложенных лечебно-реабилитационных мероприятий у детей группы исследования по сравнению с группой сравнения. Оценивали показатели сроков лечения, возникновение послеоперационных осложнений и уровень летальности.

Основную группу составили 85 новорожденных детей с врожденными пороками развития ЖКТ - 62 мальчика (72,9%) и 23 девочки (27,1%) в возрасте от одних до 28 суток. Диагноз выставлялся в соответствии с МКБ X пересмотра, приказ МОЗ Украины № 54 от 14.02.2002 г. "Другие врожденные аномалии (пороки развития) органов пищеварения".

Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия ПВИ. В I подгруппу включены 42 пациента, инфицированных персистирующими внутриклеточными возбудителями. Во II подгруппу вошло 43 пациента без ПВИ.

Специальную выборку ни в I, ни во II подгруппе не проводили. Исследование охватывало всех пациентов, которые поступали с обструктивными пороками развития ЖКТ в изучаемый период.

Группу сравнения составили данные ретроспективного анализа медицинской документации 88 новорожденных детей - 65 мальчиков (73,8%) и 23 девочки (26,2%) аналогичной возрастной группы, которые находились на лечении в отделении патологии новорожденных Областной детской клинической больницы г. Донецка за период 2011-2012 гг.

Все данные исследуемых пациентов вносились в электронную таблицу программы Microsoft Office Excel, где фиксировали пол, клинические, лабораторные

данные исследования, физическое развитие, сроки гестации, акушерский анамнез, оперативные вмешательства, медикаментозная терапия, исход заболевания. Всего учитывали 55 параметров.

Уровень физического развития оценивали при помощи центильных номограмм (2005 г. Всемирная организация здравоохранения по результатам Многофокусного исследования по эталонам роста, проведенного в 1997-2003 гг.). Величину длины и массы тела, а также окружность головы и грудной клетки выражали в центилях стандартной популяции.

Результаты исследования 173 новорожденных детей с ВПР ЖКТ основной группы и группы сравнения показали, что количество пациентов с врожденными пороками ЖКТ в каждой группе не отличается (85 детей, 49,1% - основная группа и 88 детей, 50,9% - группа сравнения соответственно). Структура самих ВПР характеризуется следующими данными. Среди больных с атрезией пищевода количество случаев в обеих группах составило 20 детей (23,5%) и 19 детей (21,6%) соответственно. Дигестивная атрезия в основной группе встречалась у 13 детей (15,3%), в группе сравнения также у 13 детей (14,8%). Количество пациентов с атрезией анального отверстия и прямой кишки составило 16 детей (18,8%) в основной группе, и 12 детей (13,6%) в группе сравнения. Число пациентов с врожденным гипертрофическим пилоростенозом составило 36 детей (42,4%) и 44 ребенка (50,0%) соответственно. Статистически достоверные отличия в количественной и нозологической характеристике пациентов в основной группе и группе сравнения отсутствовали, что свидетельствует об однородности этих групп.

Дети с наличием врожденного порока ЖКТ на фоне ПВИ чаще, чем дети без ПВИ, рождались от четвертой и следующих беременностей (соответственно 26,2% и 11,6%). Анемию второй половины беременности диагностировали у 30,9% матерей инфицированных пациентов (11,6% в подгруппе неинфицированных пациентов). У 14,3% женщин во время беременности ребенком с пороком развития ЖКТ на фоне ПВИ диагностировали наличие нефропатии (4,7% у матерей детей неинфицированной подгруппы).

Фетоплацентарная недостаточность чаще была документирована у матерей детей с ВПР ЖКТ и ПВИ, чем у матерей подгруппы детей, где ПВИ не была диагностирована (соответственно 16,7% и 6,9%). Обследование на наличие инфицированности внутриклеточными возбудителями во время беременности проводили только 37 матерям (43,5%) детей основной группы, при этом у 29 беременных женщин (78,4%) из группы обследованных были выявлены специфические Ig G к различным возбудителям ПВИ без дальнейшего обследования на активность инфекционного процесса и проведения лечебных мероприятий. Проведенный расчет бинарной логистической регрессии выявил высокую вероятность развития ВПР ЖКТ при наличии патологии беременности ($p = 0,945$) и низкую - при ее отсутствии ($p = 0,19$).

Доношенными родились только 57,1% детей с ВПР ЖКТ и ПВИ, что было реже по сравнению с детьми без ПВИ (88,4%). Недоношенными разной степени родились 42,9% пациентов с ВПР ЖКТ и ПВИ, при этом недоношенность I степени была у 23,8% обследованных (6,9% в подгруппе пациентов без ПВИ); недоношенность II степени - у 19,1% (4,7% в подгруппе без ПВИ). Признаки морфофункциональной незрелости чаще наблюдали у детей с ВПР ЖКТ на фоне ПВИ по сравнению с подгруппой без ПВИ (23,8% и 9,3% соответственно). Асфиксия в родах наблюдалась у 30,9% детей с ВПР ЖКТ и ПВИ, что было чаще, чем у детей без ПВИ - 9,3%. Длительное течение конъюгационной желтухи документировали у 18 детей (42,9%) с пороками развития ЖКТ и ПВИ, что, по сравнению с подгруппой больных без ПВИ (18,6%), встречалось значительно чаще. Визуально определяемые врожденные аномалии развития (уродства) достоверно чаще были обнаружены у детей с пороками развития ЖКТ на фоне ПВИ по сравнению с детьми без ПВИ (соответственно 26,2% и 9,3%).

Гармоничное физическое развитие среднего уровня было документировано только у 7 детей (8,3%), причем в обеих подгруппах число детей было сопоставимым (3 ребенка, 7,2% и 4 ребенка, 9,3% соответственно). Больше половины пациентов (61 ребенок, 71,7%) с врожденными пороками ЖКТ имели дисгармоничное физическое развитие. При этом дисгармоничное физическое

развитие среднего уровня выявлено у 26 пациентов (30,6%), дисгармоничное физическое развитие ниже среднего уровня - у 32 пациентов (37,6%) и дисгармоничное физическое развитие выше среднего уровня - у 3 пациентов (3,5%).

Все больные были обследованы. План обследования включал общий анализ крови с количеством тромбоцитов, коагулограмму, функциональные пробы печени, общий белок, показатели азотистого обмена, электролиты крови, кислотно-щелочной состав. Выполняли УЗИ сердца с доплерографией, УЗИ органов брюшной полости, почек, сонографию головного мозга. Ультрасонографические исследования проводилось на многофункциональном аппарате Medison-Sonoace X 8 с функцией продольного и поперечного проецирования изображения и доплерографией.

Ведущую роль в диагностике кишечной непроходимости отводили рентгенологическим методам исследования. Выполнялась обзорная рентгенография брюшной полости в вертикальном положении, ирригография, контрастная рентгенография желудочно-кишечного тракта. с помощью рентгенологического комплекса RPD, рентгенустановки "Вымпел"-КРД и рентгенустановки КРДЦ-"Альфа".

С целью выявления инфицированности и идентификации персистирующих внутриклеточных возбудителей Herpes Simplex Virus 1, 2, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, Chlamydia Trahomatis, Toxoplasma gondii, использовали метод ПЦР Real-time со стандартным коммерческим набором реактивов "РИБО - преп" производства "AmpliSens" ЦНИИ Эпидемиологии (Москва. Россия). Амплификацию проводили на приборе "Rotor-Gene" (Австралия). Для амплификации использовали программу "АмплиСенс-1". Выявление ДНК исследуемых возбудителей проводили в биологическом интраоперационном материале (слюна, содержимое пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки) и сыворотке крови. Уточнение степени активности инфекционного процесса проводили при помощи ИФА. Выявляли специфические Ig G с помощью стандартного коммерческого набора реактивов ЗАО "ВЕКТОР-БЕСТ" (Россия).

Результаты ИФА регистрировали при помощи планшетного ридера LABSYSTEMS iEMS Reader MF, BioRad (Финляндия). Также проводился тест на определение avidности специфических Ig G.

Для изучения цитокинового статуса (IL 1, IL 2, IL 6, IL 8, IL 10; интерферон (ИНФ) α , γ ; фактор некроза опухоли (ФНО) α , использовали стандартный набор реактивов ProCon, ООО "Протеиновый контур" (Россия, Санкт-Петербург).

Морфологическое изучение интраоперационных биоптатов тканей желудочно-кишечного тракта проводили при помощи световой микроскопии в проходящем свете исследовательским микроскопом KONUS 5605 BIOREX-3 с увеличением $\times 40$, $\times 200$, $\times 600$ согласно стандартным методикам.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли методами вариационной статистики. При сравнении структуры групп в процентах ($P \pm m$) использовали ϕ^* критерий Фишера (угловое превращение Фишера). Для сравнения средних величин в двух независимых группах данных использовали U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test). При изучении динамики изменения средних значений показателей в исследуемых группах (до и после лечения) использовали T-критерий Вилкоксона (Wilcoxon test), для сравнения двух и более групп - множественный критерий Kruskal-Wallis. При помощи метода бинарной логистической регрессии изучали зависимость дихотомических переменных от независимых переменных, которые имеют вид шкалы любого вида. Выявление линейной связи между парой признаков осуществляли методом корреляционного анализа. Для оценки степени линейной связи между парой признаков использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена R. Обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов программ статистического анализа MedStat (2004), Statistica 5.5 (StatSoft Inc., 1999).

У 42 пациентов (49,4%) с врожденными пороками ЖКТ были выявлены специфические Ig G к персистирующим внутриклеточным возбудителям. При этом 27 пациентов (31,8%) с ВПР ЖКТ имели специфические Ig G к одному возбудителю и 15 обследованных (17,6%) с врожденными пороками ЖКТ - к двум

и более возбудителям. У 27 сероположительных пациентов (31,8%) с ВПР ЖКТ были выявлены специфические иммуноглобулины класса G к одному возбудителю ПВИ, у 11 пациентов (12,9%) - к двум возбудителям, у 3 обследованных пациентов (3,5%) - к трем возбудителям и у 1 пациента (1,2%) - к четырем возбудителям одновременно. Проведенный непараметрический корреляционный анализ Спирмена выявил прямую, средней силы достоверную связь ($r=+0,39$; $p=0,004$) между инфицированностью персистирующими внутриклеточными возбудителями и наличием порока развития ЖКТ. Использование бинарной логистической регрессии выявило вероятность развития ВПР ЖКТ для инфицированных 76,6%, в то время как для неинфицированных вероятность развития ВПР ЖКТ была в 10 раз меньше и составила 7,5%.

У 21 инфицированного пациента (24,7%) с врожденными пороками развития ЖКТ выявлена активная (репликативная) стадия ПВИ. У 17 пациентов (20,0%) с врожденными пороками ЖКТ выявлена активная (репликативная) стадия инфекции, обусловленная одним возбудителем, у 4 пациентов (4,7%) выявлена ассоциация двух и более возбудителей.

Характеризируя активный инфекционный процесс, следует отметить, что фаза репликации CMV имела место только у 14 детей (16,5%), при этом у 8 пациентов выявлены ДНК и анти-CMV Ig G и у одного пациента - ДНК и анти-CMV IgG + анти-HSV-1,2 IgG. В 4 случаях (4,7%) у пациентов с ВПР ЖКТ были выявлены ДНК к МИКСТ-цитомегаловирусной инфекции: у 1 ребенка - CMV и Ch.tr.; у 1 ребенка - CMV и Tox.g.; у 1 ребенка - CMV и EBV и у одного ребенка CMV, Ch.tr. и HSV.

У пациентов основной группы с репликативной стадией инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями, выявлено увеличение средних величин показателей провоспалительных интерлейкинов (IL 1, IL 2, IL 6), ИНФ- γ и ФНО- α в сыворотке крови, с одномоментным снижением противовоспалительных интерлейкинов (IL 8 и IL 10), ИНФ- α . У пациентов с пороками развития ЖКТ и активной стадией ПВИ средние концентрации IL 1, IL 6, ИНФ- γ и ФНО- α были достоверно выше по

сравнению с пациентами с латентной стадией ПВИ. Средний уровень титра ИНФ- α , IL 10 не имел достоверных расхождений в сравниваемых группах. У ДНК-отрицательных пациентов с ВПР ЖКТ средние показатели активности IL 8 были выше по сравнению с пациентами с активной стадией инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями. Проведенный многоуровневый непараметрический дисперсный анализ между пациентами с ВПР ЖКТ (ДНК-положительными и ДНК-отрицательными) и неинфицированными пациентами выявил достоверное ($p < 0,05$) расхождение по средним уровням концентраций провоспалительных интерлейкинов (IL 1, IL 2, IL 6) ФНО- α и ИНФ- γ . При этом достоверные отличия по средним уровням титров IL 10 и ИНФ- α отсутствовали.

Нами проведен морфологический анализ и гистологическое исследование первичного интраоперационного материала кишечной трубки у 21 пациента (24,7%) основной группы на фоне репликативной стадии инфекции и у 23 детей (27,1%) с отсутствием инфекционного процесса. Сравнивая морфологическую картину данных групп наблюдения с морфологическими особенностями ткани из области атрезии участков кишечной трубки у детей с выявленными признаками персистирующей внутриклеточной инфекции, следует отметить общую особенность для них. Во всех случаях ткань "купола" атрезии была представлена молодой неоформленной волокнистой соединительной тканью с умеренным количеством фибробластов без признаков лейкоцитарной инфильтрации. В тканях атрезированных сегментов отсутствовали выраженные морфологические признаки воспаления как в случаях с диагностированной внутриклеточной инфекцией, так и без нее. Это может быть подтверждением того, что указанный инфекционный фактор, вероятнее всего, влияет на процесс апоптоза, а не является непосредственным патогенетическим фактором развития апоптоза, т.е. путем развития очага воспаления в участке формирования апоптоза.

Оперативная коррекция врожденных пороков развития ЖКТ была проведена 173 пациентам. Из 39 пациентов с АП в 2 случаях (5,1%), в связи с критической тяжестью состояния и протяженностью диастаза между

атрезированными сегментами пищевода более 2 см, хирургическая тактика ограничилась только наложением гастростомы по Кадеру. Торакотомия с перевязкой трахеопищеводного свища и наложением эзофаго-эзофагоанастомоза была выполнена 37 пациентам (94,9%). Летальность у больных с атрезией пищевода составила 33,3%. В основной группе летальный исход был у 5 новорожденных (12,8%), что было меньше, чем в группе сравнения - 8 новорожденных (20,5%). По поводу дигестивной атрезии были оперированы 26 новорожденных. В том числе 13 детей из основной группы (летальность составила 30,8%), и 13 - из группы сравнения (летальность составила 23,1%). Хирургическая тактика при высокой кишечной непроходимости определялась нозологической характеристикой порока. С атрезией ДПК оперировано 11 детей - в 7 случаях выполнен дуоденоюноанастомоз и в 4 случаях - гастроеюноанастомоз. У 2 детей с кольцевидной поджелудочной железой и у 2 детей с перфоративной мембраной пилорического отдела желудка наложен дуоденоюноанастомоз. У 1 ребенка с перфоративной мембраной ДПК выполнено иссечение мембраны. В 10 случаях, при низкой кишечной непроходимости на почве атрезии различных отделов тонкой и толстой кишки, был наложен межкишечный Т-образный анастомоз с выведением в виде стомы дистального сегмента по Bishop-Коор, который позволял проводить декомпрессионную интубацию приводящей петли. В 6 случаях накладывали первичный анастомоз, в 4 случаях спустя 3-6 месяцев после наложения колостомы. В зависимости от характера оперативных вмешательств больные с различными формами атрезии анального отверстия и прямой кишки распределились следующим образом. В периоде новорожденности из 28 поступивших детей с атрезии анального отверстия и прямой кишки в 8 случаях была наложена колостома, с последующим выполнением брюшно-промежностной аноректопластики, 20 детям выполнена аноректоктопластика. В том числе промежностная аноректоктопластика по Диффенбаху выполнена у 7 детей, задняя саггитальная аноректоктопластика по Пена выполнена 13 пациентам. Из 28 пациентов с аноректальной аномалией умерло 2 ребенка из группы сравнения. Один из них умер после радикальной

операции в возрасте старше 3 месяцев и один, в возрасте 1 месяц умер в связи с тяжелой сопутствующей патологией. Таким образом, общая летальность у больных с атрезией анального отверстия и прямой кишки составила 7,1%. Пилоромиотомия по Фреде-Веберу-Рамштедту была произведена 80 пациентам с врожденным гипертрофическим пилоростенозом. Один ребенок группы сравнения с гипертрофическим пилоростенозом умер в результате пилоростенотической эклампсии, что составило 1,1%.

У 25 детей (29,4%) основной группы и у 36 детей (40,9%) группы сравнения в послеоперационном периоде возникли осложнения. Наиболее грозным осложнением оперативного лечения являлся прогрессирующий перитонит. Это осложнение в основной группе отмечено в 4 случаях (4,7%) у пациентов с атрезией различных отделов тонкой и толстой кишки. У детей контрольной группы прогрессирующий перитонит наблюдался в 6 случаях у новорожденных с атрезией различных отделов тонкой и толстой кишки и в 2 случаях у детей с атрезией анального отверстия и прямой кишки, что составило 6,8% и 2,3% соответственно.

Несостоятельность кишечного анастомоза развилась у 4 пациентов (15,4%). Из них 3 детям (11,5%) произведено наложение реанастомоза, и у 1 (3,8%) - разрушение несостоятельного анастомоза с наложением энтеростомы. У всех больных несостоятельность дигестивного анастомоза сопровождалась распространённым перитонитом.

Вторым, не менее грозным осложнением, была двусторонняя госпитальная пневмония. У детей основной группы госпитальная пневмония возникла в 9 случаях при атрезии пищевода и в двух случаях у детей с врожденным гипертрофическим пилоростенозом, что составило 10,6% и 2,3% соответственно. У детей контрольной группы госпитальная пневмония была отмечена в 11 случаях (12,5%) при атрезии пищевода, в 3 случаях (3,4%) при пилоростенозе и в одном случае - у ребёнка с тонкокишечной атрезией (1,2%).

Поздняя спаечная кишечная непроходимость возникла у 7 пациентов (8,3%) с дигестивной атрезией основной группы. В группе сравнения поздняя спаечная

кишечная непроходимость возникла у 8 детей (9,1%) с дигестивной атрезией и у одного ребенка (1,1%) с пилоростенозом.

Нагноение послеоперационной раны наблюдали у 3 новорождённых (3,6%) с атрезией различных отделов тонкой и толстой кишки основной группы. В контрольной группе нагноение послеоперационной раны наблюдали у 3 пациентов (3,4%) с атрезией анального отверстия и прямой кишки и у одного больного (1,1%) с дигестивной атрезией.

У ряда больных в случае повторных операций, в т.ч. при осложненном течении послеоперационного периода, возникала выраженная деформация и деструкция пупка, вплоть до полного исчезновения его и замещения рубцовой тканью. Нами был разработан и внедрен метод пластики пупка, который выполняли у всех пациентов с данным осложнением. Суть способа заключалась в следующем. Выполняли круговой разрез с иссечением кожного лоскута в области нормального расположения пупка, который соответствовал пересечению белой линии живота и средней линии, проведенной между передне-верхними осями подвздошных костей таза. Диаметр разреза составлял 0,5-1,5 см. После этого выполняли четыре радиарных разреза на 2, 5, 7 и 11 часов условного часового циферблата, длина разрезов составляла 2-3 см. Края получившихся кожных лоскутов закругляли. Следующим этапом производили сшивание контрлатеральных краев раны, при этом подхватывая в шов глубокие слои (апоневроз или рубцовые ткани) передней брюшной стенки в центре с целью формирования пупочной ямки. На радиарные разрезы накладывали по одному узловому шву.

У 5 пациентов после программированных лапаротомий, связанных с внутриутробным перитонитом и выраженной деформацией и деструкцией пупка, получены хорошие косметические результаты после выполнения предложенной нами умбиликальной пластики (патент Украины № 105872, выдан 11.04.2016 г.).

Во время предоперационной подготовки проводили ингаляцию подогретого увлажнённого кислорода. В наиболее тяжёлых случаях, когда ребёнок был не в состоянии обеспечить нормальный газообмен, либо имел место высокий риск

развития терминальной стадии дыхательной недостаточности, осуществляли проведение искусственной вентиляции лёгких. Инфузионная терапия детям с врождёнными пороками кишечной трубки проводилась с соблюдением строгого дозирования жидкости, как правило применялись перфузоры и шприцевые насосы. На протяжении всего предоперационного периода особое внимание уделяли соблюдению оптимального температурного режима.

В качестве анестезиологического пособия применяли многокомпонентное общее обезболивание с использованием неингаляционных анестетиков с искусственной вентиляцией лёгких.

В раннем послеоперационном периоде стабилизировали терморегуляцию, обеспечивали декомпрессию желудка и кишечника путём постановки постоянного назогастрального зонда. В течение всего периода, пока сохранялось отведение застойного отделяемого из желудка, проводили адекватное парентеральное питание. В течение первых суток послеоперационного периода проводилась принудительная вентиляция лёгких. У подавляющего большинства пациентов через сутки принудительная вентиляция заменялась постоянным принудительным дыханием (РЕЕР) через интубационную трубку с давлением на выдохе 4-6 см H_2O с концентрацией O_2 (FiO_2) 40-50%. Если в течение 8-10 часов состояние не ухудшалось, дети переводились на дыхание через назальные канюли ($P-5$ см H_2O). В дальнейшем постепенно уменьшали давление в дыхательных путях на 2 см H_2O каждые 8-12 часов и переводили на увлажнённую оксигенацию 30-40% O_2 через маску. В случаях, когда имело место сопутствующее поражение лёгких или значительное повышение внутрибрюшного давления, проводили высокочастотную ИВЛ, при помощи аппарата SLE-5000, частота осцилляций составляла 10-12 Гц. Выход из высокочастотной ИВЛ осуществлялся постепенно, частоту осцилляций снижали на 0,5-1 Гц в час. Длительность высокочастотной ИВЛ составляла 36-72 часа, в ряде случаев ее пролонгировали до 5-7 суток.

С целью профилактики септических осложнений все больные получали 2-3 курса антибактериальной терапии средней продолжительностью 7-10 суток каждый.

Основными критериями эффективности гидратации являлись наличие облигатного диуреза, стабильная гемодинамика, адекватная микроциркуляция, отсутствие метаболических нарушений. Помимо этого добавлялся объём жидкости на компенсацию патологических потерь. В первые сутки объём инфузии составлял 135-140 мл/кг/сут., при этом темп диуреза составлял 0,8-2,0 мл/кг/час. С целью стабилизации гемодинамики в терапию включали допамин в дозе 2-10 мл/кг/мин. На вторые сутки объём вводимой жидкости увеличивали до 200-215 мл/кг/сутки, при этом диурез составлял не менее 2 мл/кг/сут. В дальнейшем объём инфузии уменьшали, постепенно добиваясь отрицательного жидкостного баланса.

Синдромная терапия обязательно включала муколитики, ферменты, стимуляторы перистальтики и эубиотики.

Парентеральное питание новорождённых начинали через 12-24 часов после проведенного оперативного лечения. Начинали с введения аминокислот из расчёта 0,5 г/кг. В дальнейшем дозу увеличивали до 2-3 г/кг. В качестве углеводов для парентерального питания применяли 10-20% растворы глюкозы. Через 24-48 часов после операции вводили 10-20% жировые эмульсии. С момента восстановления пассажа пищевого комка по кишечнику начинали энтеральное питание.

Медикаментозную стимуляцию кишечника проводили с первых суток послеоперационного периода. У детей с благоприятным течением послеоперационного периода после операции по поводу атрезии различных отделов тонкой и толстой кишки парез кишечника разрешался к 4-14 суткам. Показанием к удалению назогастрального зонда и началу энтерального питания считали уменьшение объёма эвакуированного за сутки застойного кишечного содержимого до 20 см³.

Показанием к проведению этиотропной терапии TORCH-инфекций у детей являлся активный период клинически манифестной формы заболевания. Терапия назначалась согласно протокола МОЗ Украины от 09.07.2004 г. № 354 "Про затвердження протоколів лікування та діагностики інфекційних хвороб у дітей".

Больным с активной стадией моно инфекции (CMV, HSV-1, 2, EBV), первый курс лечения включал 10 дневный прием ацикловира в возрастной дозировке с дальнейшим назначением месячного курса лечения препаратом протекфлазид. Детям с активной стадией инфекционного процесса обусловленного Ch.tr., первый курс лечения включал азитромицин в течение 10 дней в возрастной дозировке с последующим месячным курсом лечения препаратом протекфлазид. При констатации активной стадии МИКСТ-инфекции объем лечения определялся видами возбудителей. При наличии ассоциации герпесвирусных инфекций (CMV, HSV-1, 2, EBV) в комбинации с Ch.tr. ребенку назначался 10-ти дневный курс ацикловира и 10-ти дневный курс азитромицина в возрастных дозах. Затем назначали месячный курс лечения препаратом протекфлазид. Активная стадия герпесвирусной МИКСТ-инфекции (CMV, HSV-1, 2, EBV) в различных комбинациях требовала 10-ти дневного приема ацикловира с последующим месячным курсом протекфлазида в возрастных дозах.

После окончания первого курса лечения у всех больных оценивали активность инфекционного процесса. В случае сохранения активности инфекционного процесса продолжали лечение с назначением препаратов в зависимости от вида возбудителя.

Детям с латентной стадией инфекционного процесса, но при наличии дисбаланса в цитокиновом статусе, назначали 3-х месячный курс протекфлазида в возрастной дозировке.

Контроль эффективности лечения проводили после окончания первого курса лечения и через 3 месяца. Критериями его эффективности были наличие ДНК возбудителя в сыворотке крови; динамика показателей уровня специфических IgG; наличие воспалительных осложнений, не связанных с хирургической коррекцией пороков развития ЖКТ; количество койко-дней после проведенного оперативного вмешательства.

Проведенное лечение инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями, дифференцированное в зависимости от вида возбудителя и степени активности инфекционного процесса,

способствовало снижению уровня инфицированности. Это подтверждается отсутствием ДНК вирусов после проведения первого курса противовирусной терапии у 16 детей (76,2%). У 5 пациентов (23,8%), у которых сохранялись показатели активности инфекционного процесса, был проведен повторный курс противовирусной терапии. Также отмечено снижение титров специфических Ig G в 8-10 раз, у всех пациентов инфицированной подгруппы по сравнению с исходными показателями (до лечения).

Для подтверждения эффективности разработанных методов лечения детей с ВПР ЖКТ был проведен сравнительный анализ результатов лечения и реабилитации, полученных после ранее применявшихся в нашей клинике и разработанных способов. Эффективность лечения учитывали на основании анализа клинических результатов в сопоставимых группах больных.

Из 173 наблюдавшихся пациентов осложнения в послеоперационном периоде были отмечены у 61 (35,3%). К группе наиболее тяжёлых осложнений относили двустороннюю госпитальную пневмонию, прогрессирующий перитонит по продолжению, позднюю спаечную кишечную непроходимость и несостоятельность кишечного анастомоза. Гораздо менее опасными, хотя и нежелательными осложнениями, являлись нагноение раны, лигатурные свищи и инфильтраты мягких тканей. У больных с ВПР ЖКТ и инфекционным процессом, обусловленным персистирующими внутриклеточными возбудителями на фоне этиотропной терапии, количество осложнений в послеоперационном периоде было меньше (25 детей, 29,4%), по сравнению с пациентами группы сравнения (36 детей, 40,9%). Развитие двусторонней госпитальной пневмонии у детей основной группы отмечено в 11 случаях (12,9%) что было меньше чем у пациентов группы сравнения (17,1%) 15 случаев. Прогрессирующий перитонит по продолжению у пациентов основной группы наблюдался в 4 случаях (4,7%), что было реже, чем в группе сравнения - 8 пациентов (9,1%). Поздняя спаечная кишечная непроходимость у детей, прооперированных по поводу врожденных пороков ЖКТ, развилась у 7 пациентов основной группы (8,3%), и у 9 новорожденных (10,2%) группы сравнения. Нагноение послеоперационной раны

у больных с ВПР кишечной трубки чаще встречалось у пациентов группы сравнения - 4 новорождённых (4,5%). У детей основной группы нагноение послеоперационной раны отмечалось у 3 больных (3,6%).

После проведения специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии отмечено снижение активности провоспалительных цитокинов (IL 1, IL 2, IL 6), ИНФ- γ и ФНО- α и повышение активности противовоспалительных цитокинов IL 10 и ИНФ- α .

Также отмечено сокращение сроков пребывания пациентов основной группы в стационаре по сравнению с группой сравнения. Длительность стационарного лечения в основной группе у пациентов с атрезией пищевода снизилась на 3,1 койко-дня, с дигестивной атрезией - на 5 койко-дней, с атрезией анального отверстия и прямой кишки - на 2,8 койко-дня и с пилоростенозом - на 2 койко-дня. Общая продолжительность госпитализации в основной группе снизилась на 3,2 койко-дня.

Общая летальность у новорожденных с врождёнными пороками развития желудочно-кишечного тракта в период с 2011 по 2014 год составила 13,3% (23 ребёнка), в том числе у детей в основной группе - 10,6% (9 пациентов) и у детей в группе сравнения - 15,9% (14 пациентов).

Таким образом, у больных с врожденными пороками развития ЖКТ, которые получили комплекс разработанных в клинике диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий, отмечено значительное снижение количества осложнений, а возникшие осложнения носили более "лёгкий" характер. Общее количество осложнений послеоперационного периода у детей основной группы составило 29,4%, что на 11,5% меньше чем у новорождённых из группы сравнения. У детей основной группы летальность снизилась на 5,3% по сравнению с пациентами контрольной группы. Сроки пребывания пациентов основной группы в стационаре уменьшились на 3,2 койко-дня по сравнению с пациентами контрольной группы.

ВЫВОДЫ

В диссертации приведено новое решение актуальной задачи детской хирургии - уменьшение летальности, частоты интеркуррентных инфекций и гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений у детей с врожденными пороками развития ЖКТ, ассоциированными с персистирующими внутриклеточными возбудителями, путем усовершенствования схемы дооперационных и послеоперационных лечебно-реабилитационных мероприятий.

1. У новорожденных с врожденными пороками развития кишечной трубки, ассоциированными с внутриутробной TORCH-инфекцией, клиническое течение заболевания характеризуется большим количеством разнообразных осложнений по сравнению с неинфицированными детьми с ВПР кишечной трубки. Таким образом, клиническое течение ВПР ЖКТ, ассоциированных с ПВВ, характеризуется более длительным и сложным, с точки зрения развития осложнений, не связанным с ятрогенными повреждениями, послеоперационным и реабилитационным периодом.

2. У 49,4% обследованных с ВПР ЖКТ, была диагностирована внутриутробная инфекция, обусловленная персистирующими внутриклеточными возбудителями. При этом у 17,6% пациентов верифицирован инфекционный процесс, обусловленный двумя и более возбудителями в различных ассоциациях. Наиболее часто встречались CMV (59,2% обследованных) и HSV-1, 2 (30,9%). Ch.tr. и EBV диагностированы в 16,7% и 11,9% случаев соответственно. Проведенный непараметрический корреляционный анализ Спирмена выявил прямую, средней силы достоверную связь ($r=+0,39$; $p=0,004$) между инфицированностью персистирующими внутриклеточными возбудителями и наличием порока развития ЖКТ. По данным бинарной логистической регрессии вероятность развития врожденного порока ЖКТ для инфицированных плодов составляет 76,6%, для неинфицированных - 7,5%.

3. У 24,7% обследованных пациентов с ВПР ЖКТ констатирована активная стадия и у 24,7% - латентная стадия инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями. У всех пациентов с ВПР

ЖКТ на фоне инфекционного процесса, обусловленного ПВИ, констатировали наличие иммунного дисбаланса с достоверным ($p < 0,05$) повышением уровня провоспалительных интерлейкинов (IL 1, IL 2, IL 6) и интерферона γ и снижением титров противовоспалительных интерлейкинов (IL 8, IL 10), интерферона α . Установлена зависимость степени иммунного дисбаланса от активности инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями.

4. Морфологическая картина атрезированных сегментов кишечной трубки у инфицированных и неинфицированных пациентов имеет общую особенность. Стенка купола атрезированного (приводящего) сегмента представлена молодой неоформленной волокнистой соединительной тканью с умеренным количеством фибробластов без признаков лейкоцитарной инфильтрации. Это свидетельствует об отсутствии признаков воспаления. Индуцированность апоптоза является основополагающим фактором в формировании атрезии кишечной трубки на различных участках. Вероятность влияния персистирующих внутриклеточных возбудителей на процесс апоптоза велика. Однако проведенные нами гистологические исследования не выявили специфические морфологические изменения тканей, характерные для TORCH-инфекции.

5. Общее количество осложнений в послеоперационном периоде в подгруппе инфицированных пациентов было достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с подгруппой неинфицированных пациентов (25,9% и 3,5% соответственно). Внутрибольничная пневмония в 12,9% случаев отмечена только у инфицированных пациентов с аномалиями развития ЖКТ. Прогрессирующий гнойный перитонит в 4,7% случаев документировали только у инфицированных пациентов. В 2,4% случаев отмечено нагноение послеоперационной раны у инфицированных пациентов и в 1,2% у неинфицированных. Поздняя спаечная кишечная непроходимость у инфицированных пациентов отмечена в 5,9% случаев и в 2,4% случаев у неинфицированных пациентов.

6. Предложена усовершенствованная схема лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с врожденными пороками развития ЖКТ на фоне

инфекционного процесса, вызванного персистирующими внутриклеточными возбудителями. Показаниями для проведения лечения инфекций, обусловленных персистирующими внутриклеточными возбудителями, является наличие ДНК возбудителя в интраоперационном материале и/или сыворотке крови. Комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий при активной стадии инфекционного процесса должен включать курс этиологически значимого препарата в зависимости от вида возбудителя персистирующей внутриклеточной инфекции и месячный курс протеклазида. В случае латентной стадии инфекционного процесса и нарушения иммунного статуса показано проведение 3-х месячного курса лечения протеклазидом.

7. У 85,7% пациентов с врожденными пороками ЖКТ, ассоциированными с персистирующими внутриклеточными возбудителями, на фоне дифференцированного этиопатогенетического лечения инфекционного процесса отмечено отсутствие роста титра специфических Ig G и элиминация ДНК возбудителей; достоверное снижение ($p < 0,05$) активности провоспалительных интерлейкинов (IL 1, IL 2, IL 6), ИНФ- γ и повышение активности противовоспалительных IL 10 и ИНФ- α . У новорожденных с врожденными пороками развития ЖКТ, которые получили комплекс разработанных в клинике диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий, отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение общего числа осложнений (с 40,9% до 29,4%) и достоверное ($p < 0,05$) снижение при этом количества койко-дней (с $26,1 \pm 0,94$ до $22,9 \pm 0,95$). Общая летальность достоверно ($p < 0,05$) снизилась на 5,3% (с 15,9% до 10,6%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все новорожденные с пороками развития ЖКТ должны быть обследованы на наличие ПВИ. В особенности это касается тех детей, у матерей которых был отмечен высокий риск развития внутриутробного инфицирования.

2. При выявлении инфекционного процесса, обусловленного персистирующими внутриклеточными возбудителями, необходимо проведение комплексного обследования матери и ребёнка различными методами (ПЦР+ИФА), что дает возможность получить более полную информацию о виде инфекционного агента, стадии активности инфекционного процесса и иммунном статусе пациента.

3. У новорожденных с ВПР ЖКТ и подтвержденной ПВИ на этапах лечения основного заболевания целесообразно применение комплексной этиотропной терапии инфекционного процесса. Терапия должна включать как противовирусные препараты, так и антибактериальные препараты, действующие на внутриклеточные возбудители. Кроме того, комплексная терапия должна включать препараты иммуномодулирующего действия.

4. Эффективность проводимой этиотропной терапии необходимо контролировать путем изучения наличия ДНК возбудителей и уровня специфических Ig G. При сохранении ДНК возбудителей показано проведение повторного курса специфической терапии.

5. Разработан и внедрен метод пластики пупка у детей с врожденной патологией ЖКТ и деформацией пупка, в том числе при полном исчезновении его и замещении рубцовой тканью, использование которого дало хорошие косметические результаты (патент Украины № 105872, выдан 11.04.2016 г.).

6. В связи с высоким риском развития осложнений в послеоперационном периоде, у новорожденных с пороками развития желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с персистирующими внутриклеточными возбудителями, при выявлении латентной стадии инфекционного процесса и/или наличии дисбаланса цитокинового статуса, показано проведение терапии препаратами иммуномодулирующего действия в возрастных дозах в течении трех месяцев.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акинина М.Н. Некоторые вопросы диагностики и терапии хламидийных пневмоний у детей / М.Н. Акинина, С.В. Кузнецов // Международный медицинский журнал. - 2006. - Т. 12, № 2.- С. 117-119.
2. Актуальные вопросы этиотропной терапии герпетической инфекции / В.Н. Козько, М.И. Краснов, Н.Ф. Меркулова [и др.] / Врачебная практика. - 2005. - № 1. - С. 32-40.
3. Актуальные проблемы краснушной инфекции / В.Е. Поляков, Т.Н. Смирнова, С.И. Казакова [и др.] // Педиатрия. - 2004. - № 1. - С. 84-90.
4. Антонов О.В. Идентификация и анализ причинно-следственных связей в системе инфекционная заболеваемость - частота и характер врожденных пороков развития / О.В. Антонов, И.В. Антонова, Д.В. Турчанинов // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2009. - № 5. - С. 20-25.
5. Антонов О.В. Роль фактора сезонности в формировании врожденных пороков развития / О.В. Антонов, Е.В. Богачева, А.А. Комарова // Бюллетень сибирской медицины. - 2012. - № 3. - С. 135-138.
6. Ашкрафт К.У. Детская хирургия / К.У. Ашкрафт, Т.М. Холдер перевод Т.К. Немиловой - СПб, Пит - Тал, 1997 - Т. 2 - 387 с.
7. Ашкрафт К.У. Детская хирургия / К.У. Ашкрафт, Т.М. Холдер. - СПб.: "Раритет-М", 1996. - Т. 1. - 360 с.
8. Баранов В.С. Современные алгоритмы и новые возможности пренатальной диагностики наследственных и врождённых заболеваний: метод. рекомендации / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова, Т.К. Кащеева. - СПб.: Изд-во Н-Л., 2013. - 156 с.
9. Барычева Л.Ю. Особенности иммунной адаптации у детей раннего возраста с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / Л.Ю. Барычева // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. - 2004. - № 3. - С. 48-54.
10. Безнощенко Г.Б. Внутриутробные инфекции (вопросы диагностики и врачебной тактики) / Безнощенко Г.Б., Долгих Т.И., Кривчик Г.В. - М.; Н. Новгород, 2003. - 88 с.

11. Беликова М.Э. Роль врожденных пороков развития в структуре младенческой смертности / М.Э. Беликова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины - 2005 - № 2 - с. 14-16.

12. Беременность и роды при пороках развития плода / В.И. Кулаков, И.А. Ушакова, Л.Е. Мурашко и др. // Акушерство и гинекология - 2007 - № 6 - с. 21-23.

13. Бондарев Л.С. Герпесвирусные инфекции - современный взгляд на проблему / Л.С. Бондарев, А.Н. Заплотная // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2006. - Т. 7, № 2. - С. 277-280.

14. Брызжикова Т. Герпетическая инфекция: профилактика и лечение / Т. Брызжикова, Т. Юрлова // Врач. - 2004. - № 2. - С. 47-48.

15. Валацикловир в супрессивной терапии рецидивирующей генитальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса / M. Reitano, S. Tying, W. Lang [et al.] // Герпес. - 2007. - № 1. - С. 33-39.

16. Вифернотерапия хронического цитомегаловирусного гепатита у детей / А.В. Смирнов, Ю.Н. Иванова, С.Б. Чуелов [и др.] // Детские инфекции. - 2008. - Т. 7, № 3. - С. 53-57.

17. Внутриутробные инфекции у новорожденных. Использование генодиагностики, клинические особенности и подходы к лечению / Е.М. Малкова, А.П. Помогаева, Е.Б. Кравец [и др.] // Педиатрия. - 2002. - № 1. - С. 36-40.

18. Володин Н.Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины / Н.Н. Володин // Педиатрия. - 2004. - № 3. - С. 56-66.

19. Воспаление: руководство для врачей / [Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова]. - М., 1995. - 640 с.

20. Врожденные аномалии (пороки развития) в Российской Федерации / Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, Н.М. Зайченко и др. // Детская больница - 2003 - № 1 - с. 7-14.

21. Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети / Л.Л. Нисевич, А.Т. Талалаев, Л.Н. Каск [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. - 2002. - № 4. - С. 9-13.

22. Герпесвирусная инфекция, краснуха при врождённых пороках развития / Е.В. Воропаев, В.А. Матвеев, М.А. Черновицкий [и соавт.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1999. - № 3. - С. 55.

23. Герпесвирусные инфекции. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения / А.Д. Дюдюн, Н.Н. Полион, Т.Н. Полишко [и др.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Іфектологія. - 2007. - № 2. - С. 55-58.

24. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. - М.: Практика, 1998. - 459 с.

25. Глей А.І. Цитомегаловірусна інфекція / А.І. Глей // Терапія. - 2007. - № 1. - С. 26-28.

26. Гнатейко О.З. Роль соматизації у формуванні гастродуоденальної патології в дітей / О.З. Гнатейко, О.Л. Личковська, О.О. Фільц, Ю.О. Фільц // Здоровье ребенка. - 2012. - № 7. - С. 23-27.

27. Гнатюк А.И. Неонатология / А.И. Гнатюк, - Винница: ГЛОБУС-ПРЕСС, 2003. - 79 с.

28. Гомберг М.А. Герпес-вирусная инфекция гениталий: проблема и решения (по материалам II Российского “Герпес-Форума”) / М.А. Гомберг // Герпес. - 2008. - № 1. - С. 50-52.

29. Гоцинський В.Б. Прогнозування ризику виникнення неспроможності кишкових анастомозів / В.Б. Гоцинський, С.А. Назарчук, П.В. Гоцинський // Вісник наукових досліджень. - 2012. - № 2 - С. 130-131

30. Гусева О.И. Совершенствование пренатальной диагностики на региональном уровне / О.И. Гусева, М.А. Малова // Медицинский альманах. - 2014. - № 5. - С. 54-56.

31. Даниленко О.С. Эволюция радикальной коррекции аноректальных пороков развития у детей / О.С. Даниленко // Детская хирургия - 2010 - № 2 - С. 32-34.

32. Дегтярев Ю.Г. Факторы риска в возникновении врожденных пороков развития / Ю.Г. Дегтярев // Медицинский журнал. - 2014. - № 2. - С. 4-10.

33. Демикова Н.С. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006-2012 гг.) / Н.С. Демикова, А.С. Лапина, М.А. Подольная, Б.А. Кобринский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. - № 2. - С. 72-77.

34. Демикова Н.С. Информационно-справочная система по врожденным порокам развития в медицинской практике и образовании / Н.С. Демикова, А.С. Лапина, А.Н. Путинцев, Н.Н. Шмелева // Врач и информационные технологии. - 2007. - № 6. - С. 33-36.

35. Евсюкова И.И. Особенности интерферонового статуса у матерей и их доношенных новорожденных детей с внутриутробной хламидийной инфекцией / И.И. Евсюкова, А.М. Савичева, С.А. Сельков, Л.И. Королева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2005. - № 6. - С. 13-15.

36. Ершов Ф.И. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях / Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский. // Вопросы вирусологии. - 2015. - № 2. - С. 5-10.

37. Ершов Ф.И. Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных болезней / Ф.И. Ершов, А.А. Шульдяков, М.Г. Романцов, Е.П. Ляпина, Л.А. Соболева. // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2013. - № 10. - С. 46-52.

38. Ерюхин И.А. Экспериментальное обоснование прецизионной техники формирования межкишечного соустья при острой кишечной непроходимости / И.А. Ерюхин, Н.В. Рухляда, Е.А. Пожидаев // Вестн. хирургии. - 1989. - № 1. - С. 15-19.

39. Жарков Л.П. Азитромицин в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей / Л.П. Жарков // Здоровья Украины. - 2010. - № 2 (231). - С. 31-32.

40. Жученко Л.А. Медико-генетическое консультирование и профилактика врожденной и наследственной патологии / Л.А. Жученко, Н.А. Касимовская, И.И. Якушина // Проблемы социальной гигиены и история медицины. - 2015. - № 6. - С. 38-40.

41. Затикян Е.П. Кардиология плода и новорождённого / Е.П. Затикян. - М.: Инфо-Медиа, 1996. - С. 170-176.
42. Завгородний С.Н. Особенности наложения первичного анастомоза при перфорации опухоли толстого кишечника / С.Н. Завгородний, А.И. Рылов, В. Ситхарам, М.Б. Данилюк // Харківська хірургічна школа. - 2014. - № 2. - С. 132-135.
43. Ивахнишина Н.М. Перинатально значимые вирусы в этиологии врожденных пороков развития при фетоинфантильных потерях: Автореф. дис. канд. биол. наук. Хабаровск, 2009. - 22 с.
44. Изучение роли вируса краснухи в формировании врожденных пороков развития методом ОТ-ПЦР / Е.М. Малкова, И.П. Терещенко, О.Н. Гришаева [и др.] // Детские инфекции. - 2006. - № 3. - С. 5-8.
45. Инфекции матери - одно из звеньев мультифакторной природы врожденных дефектов / О.В. Островская, Н.М. Ивахнишина, Н.М. Бутко и др. // Справочник педиатра. - 2010. - № 4. - С. 31-34.
46. Израилова А.С. Врожденные пороки развития плода / А.С. Израилова, Р.Д. Агайдаров, Г.М. Атакозиева // Наука, новые технологии и инновации. - 2016. - № 6. - С. 43-45.
47. Исаков Ю.Ф. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и новая концепция оказания помощи новорожденным / Ю.Ф. Исаков, В.И. Кулаков, Ю.И. Кучеров // Вопросы современной педиатрии. - 2007. - № 3. - С. 15-17.
48. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции / В.А. Исаков, М.Г. Романцов, С.Б. Рыбалкин // Здоров'я України. - 2007. - № 9. - С. 40-43.
49. Исаков Ю.Ф. Детская хирургия: национальное руководство / Ю.Ф. Исаков, А.Ф. Дронова. - М., 2009. - 1168 с.
50. Исаков Ю.Ф. Руководство по торакальной хирургии у детей / Ю.Ф. Исаков, Э.А. Степанов, В.И. Гераськин - М., 1978. - 552 с.
51. Исследование системы иммунитета при сложных врождённых пороках сердца у серопозитивных новорождённых к вирусам простого герпеса I и II типа,

цитомегаловирусу, токсоплазме / А.М. Воробьёва, Н.Н. Руденко, Е.Я. Беспалова [и др.] // Вестник аритмологии. - 2002. - № 6. - С. 54.

52. Кабулова М.А. Характеристика врожденных пороков у детей с врожденной токсоплазменной и цитомегаловирусной инфекциями / М.А. Кабулова, М.В. Голубева, Л.Ю. Барычева // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2010. - № 3. - С. 28-29.

53. Карпищенко А.Н. Медицинские лабораторные технологии / А.Н. Карпищенко. - СПб.: Интермедина, 2002. - 792 с.

54. Квашніна Л.В. Стислий довідник педіатра: [довідник] / Л.В. Квашніна. - К., 2007. - 36 с.: табл.

55. Кистенёва Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: этиология, патогенез, диагностика / Л.Б. Кистенёва // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. - № 4. - С. 55-59.

56. Керимов Е.Я. Структура й аналіз неспроможності швів анастомозів за результатами роботи хірургічного відділення / Е.Я. Керимов, Е.Б. Усеїнов, Н.Н. Торотатдзе // Шпитальна хірургія. - 2009. - № 1. - С. 52-54.

57. Клиника, диагностика и лечение токсоплазмоза / Ф.К. Дзуцева, Г.Ю. Никитина, Ю.В. Борисенко, Л.П. Иванова // Лечащий врач. - 2008. - № 10. - С. 51-55.

58. Клинико-патогенетические особенности простого герпеса в разные периоды болезни / Ю.М. Амбалов, И.Н. Васильева, О.А. Рязанова [и соавт.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2009. - № 3. - С. 22-27.

59. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, Ж.Ш. Сарсания [и др.] // Новости медицины и фармации. - 2007. - № 13 (219). - С. 20-21.

60. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / [под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева]. - М.: Видар, 1996. - Т. 2. - 351 с.

61. Климова Е.М. Диагностическая значимость показателей иммунореактивности для прогноза несостоятельности анастомозов у больных

колоректальним раком / Е.М. Климова, И.В. Криворотько, Т.И. Кордон, Л.А. Дроздова // Харківська хірургічна школа. - 2011. - № 1. - С. 15-20.

62. Козлов Н.З. Биохиммак-"Каталог" / Н.З Козлов. - Н. Новгород: ВСМ, 2007. - 545 с.

63. Комплексный метод лечения хронической рецидивирующей герпетической инфекции / И.Ф. Барянский, И.И. Самойленко, А.В. Зайцев [и др.] // Герпес. - 2006. - № 1. - С. 43-47.

64. Косован В.М. Прогнозування факторів ризику виникнення неспроможності швів та вибір методу формування анастомозу під час реконструктивно-відновних операцій на товстій кишці / В.М. Косован // Клінічна хірургія. - 2012. - № 12. - С. 9-12.

65. Корсунская И.М. Герпетическая инфекция у детей / И.М. Корсунская, Г.А. Флакс, О.Б. Тамразова // Герпес. - 2009. - № 1. - С. 4-8.

66. Корчинська О.О. Псевдо-TORCH-синдром у практиці акушера-гінеколога / О.О. Корчинська, У.В. Волошина // Україна. Здоров'я нації. - 2010. - № 1. - С. 96-97.

67. Корчинська О.О. Токсоплазмоз: акушерські та перинатальні наслідки інфекції / О.О. Корчинська // Репродуктивное здоровье женщины. - 2008. - № 5. - С. 198-201.

68. Кравченко Л.В. Клинико-иммунологические варианты течения герпесвирусной инфекции у детей первого года жизни / Л.В. Кравченко // Педиатрия: Журнал им. Г.Н. Сперанского.-2009.-Т. 87, № 1.-С. 33-38.

69. Крамарев С.О. Обґрунтування застосування препаратів інтерферонів при гострих респіраторних інфекціях у дітей / С.О. Крамарев, О.В. Виговська, О.Й. Гриневич // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2007. - № 5 (10). - С. 69-71.

70. Крамарев С.О. Сучасні підходи до лікування герпесвірусних інфекцій у дітей / С.О. Крамарев // Современная педиатрия. - 2004. - Vol. 3, - № 4 - С. 121-125.

71. Крамарев С.О. Хронічні форми Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування / С.О. Крамарев, О.В. Виговська // Современная педиатрия. - 2008. - № 2. - С. 103-109.
72. Крючко Т.О. Актуальні питання лікування герпетичної інфекції у дітей / Т.О. Крючко, Ю.М. Кінах // Перинатология и педиатрия. - 2007. - № 3. - С. 64-68.
73. Кузнецова Т.В. Токсоплазмоз / Т.В. Кузнецова, Н.Г. Ленская, Д.Б. Утешев // Лечебное дело. - 2008. - № 4. - С. 88-93.
74. Кузьмин В.Н. Вирусные инфекции и беременность / В.Н. Кузьмин, Л.В. Адамян. - М.: Дипак, 2005. - 176 с.: ил. - ISBN 5-98580-014-8.
75. Кулаков В.И. Хирургическая коррекция врожденных пороков развития плода и новорожденного / В.И. Кулаков // Журнал акушерства и женских болезней. - 2005. - специальный выпуск. - С. 13-16.
76. Курташ О.О. Доопераційна діагностика аноректальних вад розвитку у дітей / О.О. Курташ, В.П. Притула, М.І. Сільченко, О.Я. Матіяш, К.А. Джума // Український науково-медичний молодіжний журнал. - 2012. - № 3. - С. 78-81.
77. Лаврова Д.Б. Этиология и показатели высокого риска внутриутробного инфицирования плода / Д.Б. Лаврова, Г.А. Самсыгина, А.В. Михайлов // Педиатрия. - 1997. - № 3. - С. 94-99.
78. 10 летний опыт лечения новорожденных эзофаго-эзофаго анастомозом / Т.В. Красовская, Н.В. Голоденко, О.Г. Мокрушина [и др.] // Детская хирургия. - 2003. - № 6. - С. 5-8.
79. Лечение больных герпетической инфекцией / М.С. Тищенко, М.Ю. Серебряков, А.В. Воронов, Д.Ю. Серебряков // Terra medica nova. - 2006. - № 4. - С. 40-44.
80. Лечение герпетической и цитомегаловирусной инфекции у детей со вторичным иммунодефицитом / Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко [и др.] // Перинатология и педиатрия. - 2007. - № 2. - С. 68-74.
81. Львов А.Н. Рецидивирующий простой герпес: Клинико-психоиммунные соотношения на фоне комплексной терапии / А.Н. Львов, А.А. Халдин, Е.В. Федякова // Герпес. - 2006. - № 1. - С. 36-40.

82. Маврова Д.И. Применение антибиотиков группы макролидов для лечения беременных и детей с хламидийной инфекцией / Д.И. Маврова // Дерматологія та венерологія. - 2005. - № 3. - С. 37-41.

83. Макарова Н.Е. Руководство по лабораторной диагностике цитомегаловирусной инфекции для врачей / Н.Е. Макарова, А.А. Куц. - М.: Медицина, 1996. - 154 с.

84. Марданлы С.Г. Герпетическая инфекция / Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. - Электрогорск: ЭКОлаб, 2005. - 48 с.

85. Марданлы С.Г. Цитомегаловирусная инфекция / Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. - Электрогорск: ЭКОлаб, 2005. - 32 с.

86. Марушко Ю.В. Клінічна характеристика та особливості діагностики захворювань, спричинених *Chlamydomphila pneumoniae* у дітей / Ю.В. Марушко, Д.Г. Десятник, Т.В. Марушко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2003. - № 4. - С. 51-54.

87. Матулевич С.А. Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни обмена как часть системы медико-генетической помощи населению: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2009. - 44 с.

88. Машинец Н.В. Возможности эхографии в пренатальной диагностике атрезии тонкого и толстого кишечника / Н.В. Машинец, В.Н. Демидов, Ю.И. Кучеров // Пренатальная диагностика. - 2010. - № 9. - С. 20-24.

89. Медведев М.В. Желудочно-кишечный тракт / М.В. Медведев, Е.В. Сыпченко, О.И. Гусева // Пренатальная эхография / [под ред. М.В. Медведева]. - М.: Реальное Время, 2005. - С. 444-450.

90. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники / Г.А. Меркулов. - Л.: Медицина, 1969. - 422 с.

91. Мешков М.В. Транспортировка на большие расстояния детей, нуждающихся в сопроводительной интенсивной терапии. / М.В. Мешков, Ю.В. Князев, В. Тен, Н. Чуйков, А.Е. Завьялов, М.Ю. Дорофеев, А.В. Гончаров // Детская хирургия. - 2004. - № 2. - С. 41-42.

92. Міхеєв О.Г. Герпесвірусна інфекція: сучасний стан і шляхи лікування / О.Г. Міхеєв // *Новости медицины и фармации.* - 2005. - № 7. - С. 8-9.
93. Міхеєв О.Г. Простий герпес: патогенез, клініка та лікування / О.Г. Міхеєв // *Здоров'я України.* - 2004. - № 10. - С. 32-33.
94. Міщенко В.А. Порівняльна оцінка діагностичної значимості специфічних лабораторних методів дослідження при герпетичній інфекції у дітей / В.А. Міщенко // *Клінічна фармація.* - 2003. - Т. 7, № 2. - С. 24-26.
95. Мутафьян О.А. Врождённые пороки сердца у детей / О.А. Мутафьян. - М.: BINON publishers, 2002. - 128 с.
96. Милица Н.Н. Подходы к формированию толстокишечных анастомозов в целях профилактики несостоятельности их швов / Н.Н. Милица, Н.Д. Постоленко, К.Н. Милица, И.Н. Ангеловский, В.В. Солдусова, В.С. Казаков // *Клінічна хірургія.* - 2014. - № 11. - С. 25-28.
97. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике / Л.П. Андреева, Н.П. Кулешов, Г.Р. Мутовин [и др.] // *Педиатрия.* - 2007. - Т. 86, № 3. - С. 8-14.
98. Немилова Т.К. Диагностика и хирургическое лечение множественных пороков развития у новорожденных: Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. - Санкт-Петербург. - 1998.- 68с.
99. Новые пути санации внутриклеточной инфекции в педиатрии / Л.С. Овчаренко, А.А. Вартегел, Т.Г. Андриенко [и др.] // *Современная педиатрия.* - 2004. - № 4 (5). - С. 82-84.
100. Овечкін В.С. Вплив "якості життя" вагітних жінок на народження дітей з вадами розвитку шлунково-кишкового тракту / В.С. Овечкін, С.В. Хукаленко // *Хірургія дитячого віку.* - 2008. - № 3. - С. 79-81.
101. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья: метод. рекомендации / под ред. В.С. Баранов, Э.К. Айламазян. - М.: Эко-Вектор, 2012. - 68 с.

102. Опыт применения кларитромицина у детей с хламидийной инфекцией / М.С. Савенкова, А.А. Афанасьева, Н.Ю. Козаченкова [и др.] // Детские инфекции. - 2007.- Т. 6, № 4.- С. 58-61.

103. Орджоникидзе Н.В. Профилактика и комплексное лечение осложнений у родильниц с инфекционным риском / Н.В. Орджоникидзе, Л.В. Ванько, Н.К. Матвеева, И.В. Мешалкина // Лечение и профилактика. - 2013. - № 2. - С. 99-104.

104. Осложнения оперативного лечения атрезии пищевода / Т.В. Красовская, Ю.И. Кучеров, Ю.М. Батаев [и др.] // Детская хирургия. - 2001. - № 3. - С. 44-47.

105. Пащенко Ю.В. Сучасний погляд на проблему терапії гнійної абдомінальної інфекції у дітей / Ю.В. Пащенко, М.М. Мішина, К.Ю. Пащенко, Ю.М. Мішин // Харківська хірургічна школа. - 2010. № 4. - С. 73-77.

106. Пащенко Ю.В. Некротичний ентероколіт новонароджених / Ю.В. Пащенко, В.Б. Давиденко, К.Ю. Пащенко // Хірургія дитячого віку. - 2009. - № 3. - С. 19-21.

107. Пальцев М.А. Патология: ученик: в 2 т. / М.А. Пальцев, В.С. Пауков. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2010. - 1000 с.

108. Пеев Б.И. Метод интраоперационной проверки герметичности анастомоза пищеварительной трубки / Б.И. Пеев, А.В. Леонов, Е.П. Яковцов, А.Е. Гавриков, В.К. Логачов, В.В. Леонов, Ю.Л. Шальков, Р.Н. Михайлуков // Харківська хірургічна школа. - 2011. - № 5. - С. 113-114.

109. Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле комплексной терапии герпетической терапии у детей / И.П. Минков, В.П. Петрашевич, И.В. Юрченко [и др.] // Сучасні інфекції. - 2001. - № 3. - С. 71-76.

110. Попова О.В. Клиника, диагностика и лечение внутриутробных (TORCH) инфекций новорожденных и детей первого года жизни / О.В. Попова. - Минск: БелМАПО, 2006. - 41 с.

111. Практичний посібник з імуноферментного аналізу / [Н.В. Іванська, О.М. Кислих, О.В. Максименко та ін.; під ред. проф. А.Л. Гураля та М.Я. Співака]. - К.: Діапроф-Мед, 2003 - 48 с.

112. Прогнозирование исходов лечения атрезии пищевода у новорожденных / В.В. Подкаменев, В.А. Новожилов, Ю.А. Козлов [и др.] // Детская хирургия. - 2008. - № 2. - С. 13-16.

113. Рандюк Ю.О. Токсоплазмоз: ризик ураження плода та методи діагностики у вагітних / Ю.О. Рандюк, В.Д. Москалюк, А.М. Сокол, А.Г. Трафаненко // Інфекційні хвороби. - 2008. - № 4. - С. 55-62.

114. Ровенская Н.М. Атлас врожденных пороков и дизонтогенетических опухолей внутренних органов у детей (морфология и ультразвуковая диагностика) / Ровенская Н.М., Цыбровская Г.Е., Лепихов П.А. - Донецк. 1999. - 156 с.

115. Романова З.А. Некоторые аспекты инвалидности детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца / З.А. Романова, Л.Л. Науменко // Медико-социальная реабилитация. - 2013. - № 3. - С. 38-41.

116. Савичук Н.О. Алгоритми діагностики герпетичних мікст-інфекцій вірусно-вірусної етіології та їх роль у виникненні деструктивних уражень слизової оболонки порожнини рота / Н.О. Савичук, О.Є. Олійник // Здоров'я України. - 2007. - № 23 (180). - С. 71-72.

117. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. - 2015. - № 4. - С. 211-214

118. Сенчук А.Я. Перинатальные инфекции: практ. пособие /А.Я. Сенчук, З.М. Дубоссарская. - М.: ООО МИА, 2005. - 318 с.

119. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. - 256 с.

120. Серов В.Н. Особенности инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии / В.Н. Серов // Здоров'я України. - 2006. - № 15-16. - С. 59-60.

121. Сидельников В.М. Звичне невиношування і персистуюча інфекція (підготовка до вагітності та ведення вагітних) / В.М. Сидельников // Российский медицинский журнал. - 1999. - № 4. - С. 3-8.

122. Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии / Е.В. Сидоренко. - СПб.: ООО "Речь", 2007. - 350 с.

123. Сидорова И.С. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия / И.С. Сидорова, И.Н. Черниенко // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 1998. - № 3 - С. 7-13.

124. Современные принципы диагностики и лечения перинатальных герпесвирусных инфекций / В.В. Иванова, М.В. Иванова, А.С. Левина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2008. - Т. 53, № 1. - С. 10-18.

125. Сорокін О.В. Особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану плода та новонародженого у жінок з невиношуванням вагітності за наявності генітального герпесу / О.В. Сорокін // Перинатология и педиатрия. - 2006. - № 4. - С. 59-61.

126. Стан здоров'я та імунний статус людей із рецидивуючим простим герпесом / Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, О.М. Минак [та ін.] // Профілактична медицина. - 2009. - № 1. - С. 46-50.

127. Степаненко С.М., Пути снижения летальности у новорожденных с пороками развития. / С.М. Степаненко, В.А. Михельсон, И.Д. Беляева, Ю.В. Жиркова // Анестезиология и реаниматология. - 2002. - № 1. - С. 58-61.

128. Слепов О.К. Сучасні проблеми діагностики та лікування природженої обструкції дванадцятипалої кишки у новонароджених дітей / О.К. Слепов, М.Ю. Мигур, В.П. Сорока // Перинатология и педиатрия. - 2016. - № 3. - С. 134-140.

129. Слепов О.К. Перинатальна діагностика гастрошизису у плодів та новонароджених дітей / О.К. Слепов, І.Ю. Гордієнко, В.Л. Весельський, О.М. Тарапурова, Г.О. Гребініченко, В.П. Сорока, О.П. Пономаренко, А.В. Величко // Перинатология и педиатрия. - 2016. - № 1. - С. 73-80.

130. Таточенко В.К. Об использовании макролидов при инфекциях нижних дыхательных путей у детей / В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе // Здоров'я України. - 2010. - № 4 (233). - С. 39-40.

131. Тератология человека: руководство для врачей / [под ред. Г.И. Лазюка]. - М., 1991. - 480 с.

132. Терещенко И.П. Анализ результатов детекции ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса, токсоплазмы в тканях детей с врожденными пороками развития / И.П. Терещенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2009. - № 5. - С. 36-40.

133. Торлопова В.А. Пренатальная диагностика и современные аспекты хирургической помощи новорожденным с пороками развития пищеварительного тракта. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - Москва. - 2006 - 26 с.

134. Усачова О.В. Роль цитомегаловірусів у патології вагітності, плоду та дітей раннього віку / О.В. Усачова // Інфекційні хвороби.-2008.-№ 2.-С. 18-23.

135. Учайкин В.Ф. Современная концепция патогенеза инфекционного заболевания / В.Ф. Учайкин // Детские инфекции. - 2013. - № 4. - С. 4-7.

136. Федотов В.П. Новые подходы к лечению часто рецидивирующего хронического герпеса / В.П. Федотов, А.Д. Дюдюн // Сучасні інфекції. - 2009. - № 1. - С. 126-128.

137. Фофанов О.Д. Лікування вродженої обструктивної палогії кишечника у новонароджених / О.Д. Фофанов // Хірургія дитячого віку. - 2009. - № 1. - С. 63-67.

138. Халафян А.А. STATISTICA 6.0. Статистический анализ данных: учебник / А.А. Халафян. - [3-е изд.]. - М.: ООО "Бином-Пресс", 2008. - 512 с.

139. Халдин А.А. Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом / А.А. Халдин, М.А. Самгин, А.Н. Львов // Герпес. - 2008. - № 1. - С. 21-25.

140. Халдин А.А. Возможности индивидуального назначения индукторов интерферона при вторичной профилактике рецидивирующего простого герпеса /

А.А. Халдин, О.Н. Комратов, Т.Б. Гетия / Вестник последипломного медицинского образования. - 2009. - № 1. - С. 68-70.

141. Халдин А.А. Современные возможности и перспективы вторичной профилактики простого герпеса интерфероногенами / А.А. Халдин, О.Н. Комратов, А.В. Киселёв // Герпес. - 2006. - № 2. - С. 44-45, 47-48.

142. Хаматханова Е.М. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития / Е.М. Хаматханова, Ю.И. Кучеров // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2007, № 6, Т 52. - с. 35-38.

143. Хліюовська О.І. Перинатальні аспекти цитомегаловірусної інфекції/ О.І. Хліюовська, А.В. Бойчук, В.І. Коптюх, В.С. Шадріна // Інфекційні хвороби. - 2007. - № 2. - С. 21-23.

144. Хрянин А.А. Распространенность вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов в Сибири: популяционное исследование / А.А. Хрянин, О.В. Решетников // Герпес. - 2008. - № 1. - С. 9-13.

145. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. - СПб., 2002. - 363 с.

146. Цитомегаловирусная инфекция / Е.И. Юлиш, А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов [и др.] // Доктор. - 2004. - № 1. - С. 48-51.

147. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии): руководство для врачей / [Н.А. Коровина, А.Л. Заплатникова, А.В. Чебуркин, И.Н. Захарова]. - М.: Мед-практика, 2001. - 64 с.

148. Экономические методы управления в здравоохранении / под ред. В.В. Уйба. - Новосибирск: Альфа-Ресурс, 2012. - 314 с.

149. Юлиш Е.И. Хламидиоз у детей / Юлиш Е.И., Волосовец А.П., Абатуров А.Е. - Донецк; Киев; Днепропетровск: АВАНПСОТ-прим, 2009 - 192 с.

150. Юлиш Е.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. - 2015. - № 4. - С. 11-18.

151. Adeniran J.O., Abdur-Rahman L. One-stage correction of intermediate imperforate anus in males. // *Pediatr. Surg. Int.* - 2005 Feb - 21 (2) - p. 88-90.
152. Batra D., Davies P., Manktelow B.N. et al. The incidence and presentation of neonatal herpes in a single UK tertiary centre, 2006-2013 // *Arch. Dis. Child.* - 2014. - Vol. 99, № 10. - P. 916-21.
153. Bauer M.E., Bauer S.T., Rajala B. et al. Maternal physiologic parameters in relationship to systemic inflammatory response syndrome criteria: a systematic review and meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* - 2014. - Vol. 124, № 3. - P. 535-41.
154. Bianca S. Isolated atresia and perinatal risk factors / S. Bianca, G. Ettore // *Dis. Esophagus.* - 2003. - Vol. 16, № 1. - P. 39-40.
155. Bischoff A., Levitt M.A., Pena A. Laparoscopy and its use in the repair of anorectal malformations. // *J. Pediatr. Surg.* - 2011 Aug. - 46 (8) - p. 1609-17.
156. Bogen B., Ruffini P. Review: to what extent are T cells tolerant to immunoglobulin variable regions? // *Scand. J. Immunol.* - 2009. - Vol. 70, № 6. - P. 526-30.
157. Bokay J. Myoelectrical activity of the stomach after surgical correction of esophageal atresia / J. Bokay, E. Kis, T. Verebely // *J. Pediatr. Surg.* - 2005. - Vol. 40, № 7. - P. 1732-1736.
158. Bordner K., Deak T. Endogenous opioids as substrates for ethanol intake in the neonatal rat: The impact of prenatal ethanol exposure on the opioid family in the early postnatal period // *Physiol. Behav.* - 2015. - Vol. 7, № 5. - P. 184-92.
159. Brody H. Revisiting "The maximin strategy in modern obstetrics" / H. Brody, C. Sakala // *J. Clin. Ethics.* - 2013. - Vol. 24, № 3. - P. 198-206.
160. Bryanton J. Postnatal parental education for optimizing infant general health and parent-infant relationships / J. Bryanton, C.T. Beck, W. Montelpare // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2013. - № 1. - CD004068.
161. Casaccia G., Catalano O.A., Bagolan P. Congenital gastrointestinal anomalies in anorectal malformations: what relationship and management? // *Congenit. Anom. (Kyoto)* - 2009 Jun - p. 93-6.

162. Changes in antibody avidity after virus infections: detection by an immunosorbent assay in which a mild protein-denaturing agent is employed / S. Inouye, A. Hasegava, S. Matsuno, S. Katwo // *J.Clin.Microbiol.* - 1984. - Vol. 20. - P. 525-529.

163. Chao D.Y., Galula J.U., Shen W.F. et al. Nonstructural protein 1-specific immunoglobulin M and G antibody capture enzyme-linked immunosorbent assays in diagnosis of flaviviral infections in humans // *J. Clin. Microbiol.* - 2015. - Vol. 53, № 2. - P. 557-66.

164. Choudhary A., Pati S.K., Patro R.K. et al. Comparison of conventional, immunological and molecular techniques for the diagnosis of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in neonates and infants // *Indian. J. Med. Microbiol.* - 2015. - Vol. 33, № 2. - P. 15-9.

165. Cohen-Overbeek T.E., Grijseels E.W., Niemeijer N.D. et al. Isolated or non-isolated duodenal obstruction: perinatal outcome following prenatal or postnatal diagnosis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* - 2008. - Vol. 32, № 6. - P. 784-92.

166. Cost-effectiveness analysis of herpes simplex virus testing and treatment strategies in febrile neonates / A.C. Caviness, G.J. Demmler, J.M. Swint [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* - 2008. - Vol. 162, № 7. - P. 665-674.

167. Czeizel A. E. Aetiological studies of isolated common congenital abnormalities in Hungary / A.E. Czeizel, G. Tusnady. - Budapest: Akademiai Kiado, 1984. - 167 p.

168. Davari H.A., Hosseinpour Dr.V., Nasiri G.M., Kiani G. Mortality in esophageal atresia: assessment of probable risk factors (10 years experience). // *J. of Research in Med. Sciences* - 2012. - Vol. 17, № 6 - P. 540-42.

169. De Vos C., Arnold M., Sidler D., Moore S.W. A comparison of laparoscopic-assisted (LAARP) and posterior sagittal (PSARP) anorectoplasty in the outcome of intermediate and high anorectal malformations. // *S. Afr. J. Surg.* - 2011 Mar. - 49 (1) - p. 39-43.

170. Dolcino M., Puccetti A., Barbieri A. Infections and autoimmunity: role of human cytomegalovirus in autoimmune endothelial cell damage // *Lupus.* - 2015. - Vol. 24, № 4-5. - P. 419-32.

171. Factors associated with severe maternal morbidity and near miss in the Sao Francisco Valley, Brazil: a retrospective, cohort study / A.J. Pacheco, L. Katz, A.S. Souza et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. - 2014. - Vol. 14, № 1. - P. 91.

172. Fatahzadeh M. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management / M. Fatahzadeh, R.A. Schwartz // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2007. - № 57(5). - P. 737-763.

173. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study / J. Unterscheider, K. O'Donoghue, S. Daly et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. - 2014. - Vol. 14. - P. 63.

174. Garabedian C., Vaast P., Bigot J. et al. Esophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and prognosis // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. - 2014. - Vol. 43, № 6. - P. 424-30.

175. García L.I., Olivos P.M., Santos M.M. et al. Thoracoscopic repair of esophageal atresia with and without tracheoesophageal fistula // *Rev. Chil. Pediatr.* - 2014. - Vol. 85, № 4. - P. 443-447.

176. Gastric motility disorders in patients operated on for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: long-term evaluation / C. Romeo, N. Bohanno, S. Baldari [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* - 2000. - Vol. 35, № 5. - P. 740-744.

177. Gates E.A. Communicating Risk in Prenatal Genetic Testing / E.A. Gates // *J. Midwifery Women's Health*. - 2004. - V. 49, № 3. - P. 220-227.

178. Gatzinsky V., Jonsson L., Ekerljung L. et al. Long-term respiratory symptoms following oesophageal atresia. // *Acta Paediatr.* - 2011. - Vol. 100, № 9 - P. 1222-5.

179. Ginsburg A.S., Meulen A.S., Klugman K.P. Prevention of neonatal pneumonia and sepsis via maternal immunization // *Lancet Glob. Health*. - 2014. - Vol. 2, № 12. - P. 679-80.

180. Hashish M.S., Dawoud H.H., Hirschl R.B. et al. Long-term functional outcome and quality of life in patients with high imperforate anus. // *J. Pediatr. Surg.* - 2010 Jan - 45 (1) - p. 224-30.

181. Hayashi T., Inuzuka R., Shiozawa Y. et al. Treatment strategy and long-term prognosis for patients with esophageal atresia and congenital heart diseases // *Pediatr. Cardiol.* - 2013. - Vol. 34, № 1. - P. 64-9.

182. Houben C.H., Curry J.I. Current status of prenatal diagnosis, operative management and outcome of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula. // *Prenat. Diagn.* - 2008 Jul - 28 (7) - p. 667-75.

183. Human cytomegalovirus seroprevalence and risk of seroconversion in a fertility clinic population / S. Francisse, P. Revelard, V. De Maertelaer [et al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2009. - № 114 (2 Pt 1). - P. 285-291.

184. I.B.I.S. - Вроджені вади розвитку: Міжнародні інформаційні системи - Режим доступу до сайту: <http://ibis-birth defects.org/start/Ukrainian/index.htm>.

185. Inaba A., Koh H., Nakashima Y. et al. Cerebral toxoplasmosis after umbilical cord blood transplantation diagnosed by the detection of anti-toxoplasma specific IgM antibody in cerebrospinal fluid // *Rinsho. Ketsueki.* - 2014. - Vol. 55, № 4. - P. 456-60.

186. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems: Annual report. - Roma, 2006. - 310 p.

187. Ito Y., Kimura H., Torii Y. et al. Risk factors for poor outcome in congenital cytomegalovirus infection and neonatal herpes on the basis of a nationwide survey in Japan. // *Pediatr. Int.* - 2013. - Vol. 55. № 5. - P. 566-71.

188. James S.H., Kimberlin D.W. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection: Epidemiology and Treatment // *Clin. Perinatol.* - 2015. - Vol. 42, № 1. - P. 47-59.

189. Kawada J., Torii Y., Kawano Y. et al. Viral load in children with congenital cytomegalovirus infection identified on newborn hearing screening // *J. Clin. Virol.* - 2015. - Vol. 65, № 3. - P. 41-5.

190. Khalil B.A., Morabito A., Bianchi A. Transanoproctoplasty: a 21-year review. // *J. Pediatr. Surg.* - 2010 Sep. - 45 (9) - p. 1915-9.

191. Khoshnood B., Greenlees R., Loane M. et al. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe // *Birth. Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* - 2011. - Vol. 91, № 1. - P. 16-22.

192. Koçoğlu M.E., Taş T., Mengeloğlu F.Z. et al. Evaluation of 4 methods for the serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection using an immunofluorescence assay as the reference method // *Turk. J. Med. Sci.* - 2014. - Vol. 44, № 6. - P. 914-9.

193. Koga H., Miyano G., Takahashi T. et al. Comparison of anorectal angle and continence after Georgeson and Pena procedures for high / intermediate imperforate anus. // *J. Pediatr. Surg.* - 2010 Dec. - 45 (12) - p. 2394-7.

194. Kotzbauer D., Frank G., Dong W. et al. Clinical and laboratory characteristics of disseminated herpes simplex virus infection in neonates // *Hosp. Pediatr.* - 2014. - Vol. 4, № 3. - P. 167-71.

195. Kriebs J.M. Understanding herpes simplex virus: transmission, diagnosis, and considerations in pregnancy management / J.M. Kriebs // *J. Midwifery Womens Health.* - 2008. - № 53(3). - P. 202-208.

196. Kukhanova M.K., Korovina A.N., Kochetkov S.N. Human herpes simplex virus: life cycle and development of inhibitors // *Biochemistry. (Mosc.)*. - 2014. - Vol. 79, № 13. - P. 1635-52.

197. Kushch N.S., Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G. et al. Epidemiologic control for rubella in pregnant women // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* - 2014. - № 4. - P. 49-53.

198. Late diagnosis and HIV infection in children attending a service of specialized care for pediatric AIDS in Brazil / D.C. Frizzera, S.F. Moreira-Silva, M.A. Reis et al. // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* - 2014. - Vol. 47, № 1. - P. 93-96.

199. Luck S. Postnatal cytomegalovirus: innocent bystander or hidden problem? / S. Luck, M. Sharland // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* - 2009. - № 94 (1). - P. 58-64.

200. McAuley J.B. Congenital Toxoplasmosis // *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* - 2014. - Vol. 3, № 1. - P. 30-35.

201. Menon P., Rao K.L. Primary anorectoplasty in females with common anorectal malformations without colostomy. // *J. Pediatr. Surg.* - 2007 Jun - 42 (6) - p. 1103-6.

202. Mogilevkina I., Bodker B., Orda A., Langhoff-Roos J., Lindmark G. Using the Nordic-Baltic death classification to assess perinatal care in Ukraine// *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. - 2002. - № 100. - P. 152-157.

203. Nabzyk C.S., Chiu B., Jackson C.C. et al. Management of patients with combined tracheoesophageal fistula, esophageal atresia, and duodenal atresia // *Int. J. Surg. Case Rep*. - 2014. - Vol. 5, № 12. - P. 1288-91.

204. Ojmyr-Joelsson M., Frenckner B., Rydelius P.A., Nisell M. Children with high and intermediate imperforate anus: their experience of hospital care. // *Pediatr. Surg. Int*. - 2011 Oct. - 27 (10) - p. 1117-22.

205. Oligny L.L. Human molecular embryogenesis: an overview / L.L. Oligny // *Pediatr. Dev. Pathol*. - 2001. - Vol. 4, N 4. - P. 324-343.

206. Ononokpono D.N. Determinants of Maternal Health Care Utilization in Nigeria: a multilevel approach / D.N. Ononokpono, C.O. Odimegwu // *Pan. Afr. Med. J*. - 2014. - Vol. 17, Suppl. 1. - P. 2.

207. Osaka Y., Ando T., Kozono Y. et al. Successful management of esophageal banding and gastrostomy for esophageal atresia in a trisomy 18 child with complex cardiac malformation // *Masui*. - 2014. - Vol. 63, № 11. - P. 1266-8.

208. Pahl M., Eaton S., Kiely E.M. et al. Esophageal atresia and malrotation: what association? // *Pediatr. Surg. Int*. - 2015. - Vol. 31, № 2. - P. 181-5.

209. Pasternak B., Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects // *JAMA*. - 2010. - Vol. 25, № 304. - P. 859-66.

210. Pierro A. Hypercapnia and acidosis during the thoracoscopic repair of oesophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia // *J. Pediatr. Surg*. - 2015. - Vol. 50, № 2. - P. 247-9.

211. Preventable maternal mortality: Geographic/rural-urban differences and associated factors from the population-based maternal mortality surveillance system in China / J. Liang, L. Dai, J. Zhu et al. // *BMC Public. Health*. - 2011. - Vol. 11. - P. 243.

212. Ravindra K. Vegunta, Lisabet J.Wallace, Michael R. Leonardi, Tom L. Gross. Perinatal management of gastroschisis analysis of a newly established clinical pathway / *J. of Ped. Surgery* - 2005. - Vol. 40 - № 3 - P. 529-533.

213. Reischig T., Kacer M., Jindra P. et al. Randomized trial of valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2015. - Vol. 6.10, № 2. - P. 294-304.

214. Sacks S.L. Фамцикловир в терапии простого генитального герпеса у пациентов с устойчивостью к ацикловиру или валацикловиру / S.L. Sacks, F.Y. Aoki // *Герпес.* - 2008. - № 1. - С. 39-41.

215. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 in children in the United States / F. Xu, F.K. Lee, R.A. Morrow [et al.] // *J. Pediatric.* - 2007. - Vol. 151, № 4. - P. 374-377.

216. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women in the United States/ F. Xu, L.E. Markowitz, S.L. Gottlieb, S.M. Berman // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2007. - № 196(1). - P. 43.

217. Shah R., Varjavandi V., Krishnan U. Predictive factors for complications in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula // *Dis. Esophagus.* - 2014. - Vol. 23, № 2. - P. 47-50.

218. Shawyer A.C., D'Souza J., Pemberton J. et al. The management of postoperative reflux in congenital esophageal atresia-tracheoesophageal fistula: a systematic review // *Pediatr. Surg. Int.* - 2014. - Vol. 30, № 10. - P. 987-96.

219. Shawyer A.C., Pemberton J., Flageole H. et al. Post-operative management of esophageal atresia-tracheoesophageal fistula and gastroesophageal reflux: a Canadian Association of Pediatric Surgeons annual meeting survey // *J. Pediatr. Surg.* - 2014. - Vol. 49, № 5. - P. 716-9.

220. Shehata S.M. Prospective long-term functional and cosmetic results of ASARP versus PASRP in treatment of intermediate anorectal malformations in girls. // *Pediatr. Surg. Int.* - 2009 Oct - 25 (10) p. 863-8.

221. Smith N. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula // *Early Hum. Dev.* - 2014. - Vol. 90, № 12. - P. 947-50.

222. Sobouti B., Fallah S., Mobayen M. et al. Colonization of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women and their transmission to offspring // *Iran. J. Microbiol.* - 2014. - Vol. 6, № 4. - P. 219-24.

223. Solomon B.D. VACTERL / VATER Association. // *Orfanet. J. Rare Dis.* - 2011 Aug. - 16 (6) - p. 56.

224. Stacey E. *Histology for Pathologists* / E. Stacey, MD Milles // Third edition Lippincott Williams & Wilkins. - 2007. - P. 527-545.

225. Taguchi T., Nagata K., Kinoshita Y. et al. Progress in and outcomes of neonatal surgery over the past 50 years // *Nihon. Geka. Gakkai. Zasshi.* - 2014. - Vol. 115, № 6. - P. 306-11.

226. Tedeschi A.S., Roizen N.J., Taylor H.G. The prevalence of congenital hearing loss in neonates with Down syndrome // *J. Pediatr.* - 2015. - Vol. 166, № 1. - P. 168-71.

227. Update on pediatric cardiology and congenital heart disease / C.M. López, J.M. Guía Torrent, F. Rueda Núñez, A Moruno Tirado // *Rev. Esp. Cardiol.* - 2009. - Vol. 62, Suppl. 1. - P. 39-52.

228. Urato A.C. Universal prenatal herpes screening is a bad idea in pregnancy / A.C. Urato, A.B. Caughey // *Lancet.* - 2006. - Vol. 9, № 368(9539). - P. 898-899.

229. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease / V. Erard, A. Wald, L. Corey [et al.] // *J. Infect. Dis.* - 2007. - Vol. 15, № 196 (2). - P. 266-270.

230. Vajtai Z., Sohaey R. Colonic atresia // *Ultrasound Q.* - 2013. - Vol. 29, № 3. - P. 249-250.

231. van der Zee D.C., Gallo G., Tytgat S.H. Thoracoscopic traction technique in long gap esophageal atresia: entering a new era // *Surg. Endosc.* - 2015. - Vol. 2, № 11. - P. 21-25.

232. Viscardi R.M. *Ureaplasma* species: role in neonatal morbidities and outcomes // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* - 2014. - Vol. 99, № 1. - P. 87-92.

233. Vukadin M, Savic D., Malikovic A. et al. Analysis of Prognostic Factors and Mortality in Children with Esophageal Atresia // Indian. J. Pediatr. - 2015. - Vol. 1, № 3. - P. 45-50.

234. Yasui Y., Mori Y., Adachi H. et al. Detection and genotyping of rubella virus from exanthematous patients suspected of having measles using reverse transcription-PCR // Jpn. J. Infect. Dis. - 2014. - Vol. 67, № 5. - P. 389-91.

235. Yi T.J., Shannon B., Chieza L. et al. Valacyclovir therapy does not reverse herpes-associated alterations in cervical immunology: a randomized, placebo-controlled crossover trial // J. Infect. Dis. - 2014. - Vol. 1.210, № 5. - P. 708-12.