

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НОВОРОЖДЁННЫХ ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ МИКСТ-ИНФЕКЦИЯХ

М.А. ЮСУПОВА, К.И. ИСМОИЛОВ

Кафедра детских болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

**Цель:** изучить особенности клинических проявлений, клеточного и гуморального иммунитета новорождённых при внутриутробных микст-инфекциях (ВМИ).

**Материал и методы:** проведено комплексное обследование 45 больных новорождённых с ВМИ. В зависимости от вида ВМИ они были разделены на 3 основные группы: I группа – 24 больных (53%) с вирусно-бактериальной ассоциацией, II – 12 больных (27%) с вирусно-вирусной ассоциацией и III – 9 больных (20%) с вирусно-паразитарной ассоциацией. Контрольную группу составили 10 новорождённых, родившихся у неинфицированных, соматически здоровых матерей. Диагностика ВМИ основывалась на обнаружении специфических антител класса IgA, IgG и IgM, а также фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса лейкоцитов. Кроме того, проведены общеклинические, биохимические, бактериологические и инструментальные методы исследования.

**Результаты:** показатели IgA и IgM в сыворотке крови у больных основной группы были существенно выше, а средние значения IgG оказались ниже по сравнению с контрольной группой. Анализ параметров клеточного иммунитета в основной группе показал снижение числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3), В-лимфоцитов (CD20), количества Т-хелперов и клеток, которые продуцируют ИЛ-2 в периферической крови, по сравнению с контрольной. В основной группе также отмечено увеличение числа клеток апоптоза (CD95), клеток с высокой цитотоксической активностью (CD25, CD71) и процента естественных киллеров (CD16). Зафиксировано снижение фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса нейтрофилов, что указывает на недостаточность неспецифического звена иммунитета.

**Заключение:** обследование новорождённых с ВМИ обнаружило изменения разнонаправленного характера как со стороны специфического, так и неспецифического звеньев иммунитета. Это свидетельствует о развитии вторичного иммунодефицита у данной категории больных и обуславливает необходимость подключения к основному лечению иммунокорректирующей терапии.

**Ключевые слова:** врождённые инфекции, внутриутробные микст-инфекции, TORCH синдром, оппортунистические инфекции, вторичные иммунодефицитные состояния.

**Для цитирования:** Юсупова МА, Исмоилов КИ. Особенности клинических проявлений, клеточного и гуморального иммунитета новорождённых при внутриутробных микст-инфекциях. *Вестник Авиценны*. 2020;22(3):427-33. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-427-433>

## FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS, CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY OF NEWBORNS WITH INTRAUTERINE MIXED INFECTIONS

M.A. YUSUPOVA, K.I. ISMOILOV

Department of Pediatric Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

**Objective:** To study the features of clinical manifestations, cellular and humoral immunity of newborns with intrauterine mixed infections (IUMI).

**Methods:** A comprehensive survey of 45 infants with IUMI was carried out. Depending on the classification of IUMI they were divided into 3 main groups: group I – 24 patients (53%) with the viral-bacterial association, group II – 12 patients (27%) with the viral-viral association, and group III – 9 patients (20%) with the viral-parasitic association. The control group consisted of 10 newborns born from uninfected, somatically healthy mothers. Diagnosis of IUMI was based on the detection of specific antibodies of the IgA, IgG and IgM classes, as well as phagocytic activity and phagocytic index of leukocytes. In addition, general clinical, biochemical, bacteriological and instrumental research methods have been conducted.

**Results:** The blood serum IgA and IgM indices in patients of the main group were significantly higher, and the mean IgG values were lower compared to the control group. Analysis of cellular immunity parameters in the main group showed a decrease in the number of mature T-lymphocytes (CD3), B-lymphocytes (CD20), the number of T-helpers and cells that produce IL-2 in the peripheral blood, compared with the control group. In the main group, there was also an increase in the number of apoptosis cells (CD95), cells with high cytotoxic activity (CD25, CD71) and the percentage of natural killer cells (CD16). A decrease in the phagocytic activity and phagocytic index of neutrophils was recorded, which indicates the insufficiency of the nonspecific component of immunity.

**Conclusions:** In newborns, various changes were found both on the part of specific and nonspecific components of immunity. This indicates the development of secondary immunodeficiency in this category of patients and makes it necessary to add to the main treatment of immune corrective therapy.

**Keywords:** Congenital infections, mixed intrauterine infections, TORCH syndrome, opportunistic infections, secondary immunodeficiency.

**For citation:** Yusupova MA, Ismoilov KI. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy, kletochnogo i gumoral'nogo immuniteta novorozhdyonnykh pri vnutritrobnnykh mikst-infektsiyakh [Features of clinical manifestations, cellular and humoral immunity of newborns with intrauterine mixed infections]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2020;22(3):427-33. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-427-433>

## ВВЕДЕНИЕ

В связи с высоким уровнем инфицирования беременных, внутриутробные микст-инфекции (ВМИ) у новорождённых являются одной из актуальных проблем неонатологии, так как они связаны с опасностью нарушения развития плода и рождения больного ребёнка [1-4]. Транзиторная иммуносупрессия, которая возникает при беременности, обуславливает снижение защитных сил организма и предрасполагает к развитию бактериальной и вирусной инфекции у беременной женщины [5-9]. Развитие внутриутробной инфекции и её клинические проявления зависят от вида, количества и вирулентных свойств возбудителя, его тропизма к органам плода, состояния иммунитета матери и плода на момент инфицирования и фоновых заболеваний беременной женщины. Кроме того, большое значение при этом имеют использование новорождённому методов реанимации и интенсивной терапии в момент родов, состояние микробного пейзажа родовспомогательного учреждения, характер вскармливания новорождённого и т.д. [10-13]. Урогенитальные инфекции у матери, особенно их обострение во время беременности, являются причиной широкого спектра патологии плода и новорождённого: от самопроизвольных выкидышей до мёртворождения, преждевременных родов и рождения детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), пороков развития органов и систем плода, а также развития инфекционных заболеваний плода и новорождённого. Несмотря на современные подходы к диагностике и лечению больных с данной патологией, имеются определённые трудности антенатальной и ранней неонатальной диагностики ВМИ, что приводит к позднему началу терапии и серьёзно осложняет прогноз заболевания, являясь причиной высокой инвалидизации и летальности новорождённых. В этой связи, раннее выявление патологии у беременной, определение критериев прогноза заболевания, ранняя диагностика у новорождённых проявлений ВМИ и своевременно начатое комплексное лечение могут заметно снизить уровень инвалидизации и смертности данной категории больных [14-16].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности клинических проявлений, клеточного и гуморального иммунитета новорождённых при внутриутробных микст-инфекциях.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной цели и задач нами проведено комплексное исследование 45 новорождённых с ВМИ, которые, в зависимости от вида возбудителя внутриутробных инфекций, были разделены на 3 основные группы: I группа – 24 (53%) больных с вирусно-бактериальной ассоциацией, II группа – 12 (27%) больных с вирусно-вирусной ассоциацией и III группа – 9 (20%) детей с вирусно-паразитарной ассоциацией (рис.). Контрольную группу составили 10 новорождённых (5 мальчиков и 5 девочек), родившихся у неинфицированных, соматически здоровых матерей.

Критериями включения в контрольную группу новорождённых служили: отсутствие или диагностически незначимые титры специфических IgG к различным возбудителям внутриутробных инфекций, отсутствие аномалий развития органов, роды в срок, нормальные массо-ростовые показатели детей при рождении.

Все больные находились на стационарном лечении в отделении патологии новорождённых Национального медицинского

центра «Шифобахш». Диагностика внутриутробных инфекций основывалась на обнаружении специфических антител классов IgA, IgG и IgM методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов и тест систем III поколения по G. Mancini (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), Т- и В-лимфоцитов, а также фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса лейкоцитов (нейтрофилов). Также проводились общеклинические, биохимические и микробиологические методы исследования, рентгенография внутренних органов, ЭКГ, нейросонография, ультразвуковое обследование внутренних органов, люмбальная пункция, и по необходимости – консультации узких специалистов.

Оценка состояния здоровья новорождённых основных групп при поступлении в стационар проводилась с учётом анамнестических данных течения беременности и родов, перинатального анамнеза, наличия пограничных состояний, показателей физического развития новорождённых, наличия у них воспалительных очагов инфекции, сопутствующих заболеваний. Уточнялись время первого прикладывания к груди матери, сроки появления желтушного синдрома и гипертермии, сроки отпадения пупочного остатка и его заживление, процент физиологической убыли массы тела и период его восстановления.

Статистическая обработка полученных данных проведена на ПК с помощью прикладного пакета «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., USA). Общие тенденции вариационных рядов были представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки –  $M \pm SE$ . Дисперсионный анализ нескольких независимых выборок проводился с помощью Н-критерия Крускала-Уоллиса, а для парных независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

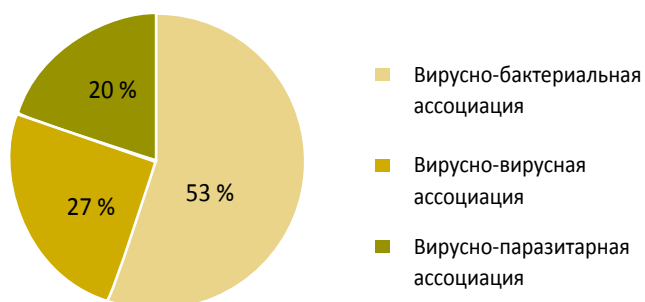
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена характеристика обследованных пациентов.

Как видно из табл. 1, наибольший процент доношенных новорождённых был в I группе (92%), тогда как III группе – 78%. Среди доношенных 11 (28%) новорождённых родились с признаками ЗВУР: по гипотрофическому типу – 5, по гипопластическому типу – 4 и по диспластическому типу – 2.

Состояние новорождённых в основных группах при поступлении в стационар расценено как тяжёлое и крайне тяжёлое. Основное заболевание у них протекало в виде генерализованного септического процесса с поражением многих органов и систем, с тяжёлыми осложнениями (42 случая, 93%) и летальными исходами (8 случаев, 18%).

Рис. Распределение детей по характеру ВМИ



**Таблица 1** Характеристика групп новорождённых

Показатели	Группы по ВМИ					
	Вирусно-бактериальная		Вирусно-вирусная		Вирусно-паразитарная	
	n=24	%	n=12	%	n=9	%
Доношенные, n=39 (87%)	22	92	10	83	7	78
Недоношенные, n=6 (13%)	2	8	2	17	2	22
ЗВУР, n=11 (28%), в том числе по типам:	5	45,5	4	36,4	2	18,1
гипотрофический	2	18,1	2	18,1	1	9,09
гипопластический	2	18,1	1	9,09	-	-
диспластический	1	9,09	1	9,09	1	9,09
девочки, n=21 (47%)	11	52,38	6	28,57	4	19,04
мальчики, n=24 (53%)	13	54,17	6	25	5	20,83

Анализ клинического течения ВМИ в трёх основных группах показал, что новорождённые данной категории не имеют особых различий между собой по клиническим проявлениям, и нередко у них развивались инфекционно-воспалительные очаги в нескольких органах одновременно.

У новорождённых с ВМИ всех трёх основных групп течение раннего неонатального периода осложнилось развитием пограничных состояний: гипербилирубинемии, повышенной транзиторной потери массы тела и отёчного синдрома. Эти осложнения у недоношенных детей были более выраженными, чем у доношенных, и носили более пролонгированный характер. У новорождённых часто имели место пушковое оволосение на спине и плечах, склонность к быстрому переохлаждению, отёчность мягких тканей ниже пупка и в паховой области, недоразвитие грудных желёз, сухая и дряблая кожа, у мальчиков яички находились в верхней трети мошонки. Кроме того, у них нередко выявлялись пупочные или паховошоночные грыжи, гипо- или эписпадия.

При комплексном обследовании новорождённых с ВМИ в основных группах были выявлены различные инфекционно-воспалительные заболевания (табл. 2).

Как видно из табл. 2, наиболее часто отмечались энтероколит (41), пневмония (37), менингит (35) и омфалит (35). В контрольной группе выявлено по 1 случаю энтероколита и омфалита.

Наиболее частыми осложнениями в основной группе исследования были дыхательная недостаточность (22 случая, 52%), гипотрофия различной степени (8 больных, 19%), ДВС синдром (7 случаев, 17%), ОПН (3 случая, 7%) и парез кишечника (2 случая, 5%). В контрольной группе больных осложнений не было.

При комплексном исследовании новорождённых с ВМИ со стороны сердечно-сосудистой системы у 32 (71%) детей основной группы были выявлены приглушения тонов сердца при сохраненных показателях сердечных сокращений в пределах 120-140

ударов в минуту, у 5 (11%) – выслушивался грубый систолический шум на верхушке сердца, что было связано с органической патологией сердца. У 3 (6,7%) обследованных имело место нарушение сердечного ритма в виде пароксизмальной тахикардии преимущественно центрального генеза.

Нарушения дыхания у новорождённых проявлялись в виде тахи- или брадипноэ, сочетающихся с кратковременными и частыми приступами апноэ, особенно у недоношенных новорождённых. Такие больные часто нуждались в искусственной вентиляции лёгких. У 36 (80%) новорождённых исследуемых групп отмечался цианоз носогубного треугольника разной степени выраженности и акроцианоз. Поражение билиарной системы проявлялось в виде гепатоспленомегалии и ДВС синдрома различной степени тяжести. Клинические симптомы поражения ЖКТ манифестировались в виде язвенно-некротического энтероколита, что заметно затрудняло лечение и выхаживание данной категории больных. Необходимо подчеркнуть, что, по нашим данным, наиболее тяжёлое клиническое течение было отмечено у недоношенных и маловесных новорождённых детей.

Клиническая характеристика ВМИ у новорождённых 3 основных групп не имела характерных специфических проявлений, в данной категории детей часто отмечалась асфиксия в родах, пневмония, ДВС синдром, поражение внутренних органов, неврологическая симптоматика и аномалия развития органов.

В акушерском анамнезе у матерей 3 основных групп были выявлены высокие перинатальные потери по сравнению с контрольной группой исследования (29 новорождённых, 64%) в виде частых самопроизвольных выкидышей, мёртворождения, внутриутробных инфекций у предыдущих детей, аномалии развития органов и систем, рождения недоношенных детей и детей с признаками ЗВУР. Хронические заболевания почек и мочевыводящих путей имелись у 31 (69%) матери основных исследуемых групп, ОРИ – у 28 (62%) и анемия – у 27 (60%) ма-

**Таблица 2** Инфекционно-воспалительные заболевания новорождённых

Патология	Вирусно-бактериальная		Вирусно-вирусная		Вирусно-паразитарная		Контрольная группа	
	n=24	%	n=12	%	n=9	%	n=10	%
Энтероколит	22	91,6	11	91,6	8	89	1	10
Пневмония	20	83	10	83	7	78	-	-
Менингит	19	79	9	75	7	78	-	-
Омфалит	18	75	10	83	7	78	1	10
Пиелонефрит	8	33	4	33	3	33	-	-
Анемия	7	29	3	25	3	33	-	-

**Таблица 3** Показатели гуморального иммунитета у новорождённых ( $M \pm SE$ )

	Группы				p
	контрольная (n=10)	вирусно-бактериальная (n=24)	вирусно-вирусная (n=12)	вирусно-паразитарная (n=9)	
Ig A (г/л)	0,47±0,07	1,39±0,07 $p_1=0,0003$	1,62±0,13 $p_1=0,0000$ $p_2=1,0000$	1,63±0,14 $p_1=0,0001$ $p_2=1,0000$ $p_3=1,0000$	=0,0000 H=26,14
Ig M (г/л)	0,15±0,01	0,61±0,05 $p_1=0,0001$	0,63±0,06 $p_1=0,0004$ $p_2=1,0000$	0,67±0,7 $p_1=0,0002$ $p_2=1,0000$ $p_3=1,0000$	=0,0000 H=24,65
Ig G (г/л)	7,46±0,38	1,92±0,04 $p_1=0,0001$	1,92±0,04 $p_1=0,0001$ $p_2=1,0000$	1,89±0,09 $p_1=0,0010$ $p_2=1,0000$ $p_3=1,0000$	=0,0000 H=24,75

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами по H-критерию Крускала-Уоллиса (ANOVA);  $p_1$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе;  $p_2$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе с вирусно-бактериальной инфекцией;  $p_3$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе с вирусно-вирусной инфекцией ( $p_1$ - $p_3$  – по U-критерию Манна-Уитни)

терей. Многоводие или маловодие было отмечено у 23 (51%), угроза прерывания беременности наблюдалась у 24 (53%) матерей в основных группах. Изучение гинекологического анамнеза у матерей исследуемых групп выявило, что урогенитальные инфекции в течение настоящей беременности встречались довольно часто во всех трёх основных группах (28%, 36% и 25% соответственно), что могло быть прямым риском развития ВМИ у новорождённых.

При обследовании новорождённых с ВМИ во всех 3 основных группах был выявлен ряд неврологических нарушений, которые проявлялись различными синдромами. У доношенных новорождённых наиболее часто встречался судорожный синдром – 21 (47%), гипертензионно-гидроцефальный синдром – 19 (42%), синдром угнетения ЦНС – 3 (7%) и гидроцефалия – 2 (4%). У недоношенных новорождённых поражения ЦНС наиболее часто проявлялись в виде синдрома угнетения – 3 (50%), судорожного синдрома – 2 (33%) и гипертензионно-гидроцефального синдрома – 1 (17%).

Аномалии развития органов и систем в основных группах были отмечены у 18 (40%) больных, в том числе: пороки развития мозга – 9 (50%), врождённые пороки сердца – 5 (28%), аномалии развития скелета – 2 (11%), аномалии развития глаза – 1 (5,5%) и болезнь Дауна – 1 (5,5%). В контрольной группе больных аномалий развития органов не было.

Анализируя микробную контаминацию новорождённых I группы (вирусно-бактериальная ассоциация), мы выявили следующие комбинации: *Staphylococcus aureus* + ЦМВИ – 11 (46%), *Streptococcus pyogenes* + ЦМВИ – 8 (33%), ЦМВИ + *Chlamydia* + *Staphylococcus aureus* – 3 (12,5%) и ЦМВИ + ВПГ + *Staphylococcus aureus* – 2 (8,5%).

В этиологической структуре внутриутробных вирусно-вирусных ассоциаций (II группа) нами отмечено преимущественное сочетание ЦМВИ + ВПГ, которое в более высоких диагностических титрах выявлено в 9 (75%) и в более низких диагностических титрах – в 3 (25%) случаях.

Анализ ВМИ III группы (вирусно-паразитарная ассоциация) показал сочетание *Toxoplasma* + ЦМВ – в 6 (67%), *Toxoplasma* + ЦМВ + *Klebsiella* – в 2 (22%) и *Toxoplasma* + ЦМВ + *Streptococcus pyogenes* – в 1 (11%) наблюдениях.

Показатели сывороточных IgA и IgM в крови больных с ВМИ были существенно выше по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы, тогда как средние значения IgG в сыворотке крови оказались ниже показателей в контрольной группе больных, что, по всей вероятности, было обусловлено внутриутробным инфицированием плода и отражает активацию гуморального звена иммунитета, а также является доказательством недостаточной дифференцированности гуморального звена иммунитета у данной категории больных (табл. 3).

Анализ показателей клеточного иммунитета у новорождённых (табл. 4) выявил, что в основных группах отмечалось снижение количества зрелых T- (CD3) и B-лимфоцитов (CD20), количества T-хелперов и клеток, которые продуцируют ИЛ-2 в периферической крови, по сравнению с контрольной группой.

В то же время наблюдается увеличение числа клеток, экспрессирующих маркер апоптоза (CD95), клеток с высокой цитотоксической активностью (CD25, CD71) и процента естественных киллеров (CD16), что, вероятно, могло быть вызвано действием ВМИ на иммунную систему новорождённого и явилось причиной развития несостоятельности иммунокомпетентных клеток у данной категории детей.

Анализируя данные фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса нейтрофилов в периферической крови у новорождённых с ВМИ можно отметить статистически значимое снижение их средних показателей по сравнению с контрольной группой, что указывает на недостаточность неспецифического звена иммунитета (табл. 5).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что клиническая характеристика ВМИ у новорождённых не имела характерных специфических проявлений. Клинические проявления при этом протекали в виде генерализованного септического процесса с частыми осложнениями (93%) и летальными исходами (18%). Анализ микробной контаминации в I, II и III группах показал преимущественное сочетание *Staphylococcus aureus* + ЦМВИ и *Streptococcus pyogenes* + ЦМВИ; ЦМВИ + ВПГ и *Toxoplasma* + ЦМВИ соответственно. Иммунологическое об-

**Таблица 4** Показатели клеточного иммунитета у новорождённых ( $M \pm SE$ )

Лимфоциты (%)	Контрольная группа (n=10)	Основная группа (n=45)	p
CD3 (Т-лимфоциты)	62,6±1,6	37,7±0,9	=0,0000 Z=4,9
CD4 (Т-хелперы)	38,6±1,1	20,9±0,2	=0,0000 Z=5,0
CD8 (Т-супрессоры)	21,1±1,0	14,9±0,1	=0,0000 Z=5,0
CD16 (NK-клетки)	9,5±0,6	16,5±0,3	=0,0000 Z=-4,9
CD20 (В-лимфоциты)	24,3±1,3	13,8±0,3	=0,0000 Z=4,9
CD25 (рецептор к IL-2)	18,7±1,3	29,6±0,3	=0,0000 Z=-4,9
CD71 (рецептор трансферина)	20,2±1,1	29,8±0,4	=0,0000 Z=-4,9
CD95 (апоптоз)	29,2±1,1	39,6±0,4	=0,0000 Z=-4,9

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами по U-критерию Манна-Уитни

**Таблица 5** Показатели фагоцитоза у новорождённых ( $M \pm SE$ )

	Контрольная группа (n=10)	Основная группа (n=45)	p
Фагоцитарный индекс	47,6±1,7	25,4±1,2	=0,0000 Z=4,9
Фагоцитарная активность (%)	5,5±0,1	3,3±0,1	=0,0000 Z=4,9

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между основной и контрольной группами по U-критерию Манна-Уитни

следование продемонстрировало изменения как со стороны специфического, так и неспецифического звеньев иммунитета разнонаправленного характера, что свидетельствует о развитии

вторичного иммунодефицита у данной категории больных и обуславливает необходимость подключения к основному лечению иммунокорректирующей терапии.

## ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

- Беляева ИА, Бомбардинова ЕП, Потехина ТВ. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи). *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(2):168-74.
- Беляева ИА, Лазарева АВ, Бомбардинова ЕП. Бактериальная контаминация новорождённых с перинатальной патологией. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(5):30.
- Грубер ИМ, Асташкина ЕА, Лебединская ОВ, Егорова НБ, Киселевский МВ, Доненко ФВ, и др. Иммуногенная активность секретиремых белоксодержащих соединений *Staphylococcus aureus* № 6. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015;14(4):86-93.
- Лихачёва АС. Внутритробные микст-TORCH-инфекции новорождённых, ассоциированные с острыми вирусными и передающимися половым путём инфекциями. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;16(2-1):121-4.
- Макарова СГ, Броева МИ, Бомбардинова ЕП. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13:270-82.
- Беляева ИА, Бомбардинова ЕП, Смирнов ИЕ. Нейротрофические аспекты вскармливания недоношенных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015;18(5):30-7.
- Саидмурадова РХ, Махкамов КК, Бузруклова НЧ, Ходжибекова НА. Некоторые аспекты цитомегаловирусной инфекции у новорождённых детей. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2016;1:26-9.
- Беляева ИА, Бомбардинова ЕП, Харитоновна НА. Клинико-патогенетические и микробиологические параллели при некротизирующем энтероколите у недоношенных новорождённых. Доказательные возможности профилактики. *Российский педиатрический журнал*. 2016;19(3):166-73.
- Belyaeva IA, Bombardirova EP, Potekhina TV. Tsitomegalovirusnaya infektsiya u detey pervykh mesyatsev zhizni: varianty techeniya, sovremennyye podkhody k terapii (klinicheskie sluchai) [Cytomegalovirus infection in children of the first months of life: course options, modern approaches to therapy (clinical cases)]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018;15(2):168-74.
- Belyaeva IA, Lazareva AV, Bombardirova EP. Bakterial'naya kontaminatsiya novorozhdyonnykh s perinatal'noy patologiyey [Bacterial contamination of newborns with perinatal pathology]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014;13(5):30.
- Gruber IM, Astashkina EA, Lebedinskaya OV, Egorova NB, Kiselevskiy MV, Donenko FV, i dr. Immunogennaya aktivnost' sekretiruemykh belo-ksoderzhashchikh soedineniy Staphylococcus aureus № 6 [Immunogenic activity of secreted protein containing compounds Staphylococcus aureus No.6]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2015;14(4):86-93.
- Likhachyova AS. Vnutritrobnyye mikst-TORCH-infektsii novorozhdyonnykh, assotsiirovannyye s ostrymi virusnymi i peredayushchimisya polovym putyom infektsiyami [Intrauterine mixed-TORCH infections of newborns associated with acute viral and sexually transmitted infections]. *Tavricheskyy mediko-biologicheskyy vestnik*. 2013;16(2-1):121-4.
- Makarova SG, Broeva MI, Bombardirova EP. Vliyanie razlichnykh faktorov na rannyye etapy formirovaniya kischechnoy mikrobioty [Influence of various factors on the early stages of intestinal microbiota formation]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016;13:270-82.
- Belyaeva IA, Bombardirova EP, Smirnov IE. Neyrotroficheskiye aspekty vskarmlivaniya nedonoshennykh detey [Neurotrophic aspects of feeding premature babies]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015;18(5):30-7.
- Saidmuradova RK, Makhkamov KK, Buzrukova NCh, Khodzhibekova NA. Nekotorye aspekty tsitomegalovirusnoy infektsii u novorozhdyonnykh detey [Some aspects of cytomegalovirus infection in newborns]. *Vestnik posle-diplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*. 2016;1:26-9.
- Belyaeva IA, Bombardirova EP, Kharitonova NA. Kliniko-patogeneticheskiye i mikrobiologicheskiye paralleli pri nekrotiziruyushchem enterokolite u nedonoshennykh novorozhdyonnykh. Dokazatel'nyye vozmozhnosti profilaktiki [Clinical-pathogenetic and microbiological parallels in necrotizing enterocolitis in premature newborns. Evidence-based prevention options]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2016;19(3):166-73.



9. Саидмуродова РХ, Махкамов КК, Бузрукова НД. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у новорождённых детей. Доклады Академии наук Республики Таджикистан. 2014;57(9-10):783-8.
10. Митиш МД, Беляева ИА, Бомбардинова ЕП, Потехина ТВ, Лазарева АВ, Кржановская ОА. Бактериальная колонизация недоношенных новорождённых с различной перинатальной патологией при поступлении в отделение второго этапа выхаживания. Академический журнал Западной Сибири. 2014;10(1):7.
11. Талабов МС, Зарипов АШ, Музафаров ШС. Клинические особенности течения и современные методы лечения при врождённом токсоплазмозе у новорождённых. Здравоохранение Таджикистана. 2019;1:56-61.
12. Саидмуродова РХ, Махкамов КК, Ходжибекова НА, Бузрукова НЧ, Холинова МА. Аспекты выхаживания маловесных детей и оптимизация прогноза их дальнейшего развития. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2016;4:80-2.
13. Грубер ИМ, Доненко ФВ, Асташкина ЕА, Шендер ВО, Зиганшин РК, Киселевский МВ. Изучение протективного внеклеточного протеома Staphylococcus aureus № 6. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015;14(6):87-94.
14. Сабирова ЛБ. Клинические особенности у детей, перенёсших внутриутробную цитомегаловирусную инфекцию в городе Алматы. Молодой учёный. 2015;10:454-8.
15. Беляева ИА, Бомбардинова ЕП, Митиш МТ. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. Вопросы современной педиатрии. 2017;16:29-38.
16. Талабов МС, Негматова ГК, Рафиев ХК. Клинико-иммунологические особенности течения клебсиеллёзной инфекции у детей. Вестник педагогического университета. 2015;4:166-8.
17. Талабов МС, Негматова ГК. Этиологическая структура ОКИ и особенности клинического течения клебсиеллёзной инфекции у детей грудного возраста. Вестник Таджикского национального университета. 2015;2:253-5.
9. Saidmuradova RKh, Makhkamov KK, Buzrukova ND. Kliniko-laboratornaya kharakteristika tsitomegalovirusnoy infektsii u novorozhdyonnykh detey [Clinical and laboratory characteristics of cytomegalovirus infection in newborns]. Doklady Akademii nauk Respubliki Tadjhikistan. 2014;57(9-10):783-8.
10. Mitish MD, Belyaeva IA, Bombardirova EP, Potekhina TV, Lazareva AV, Krzhanovskaya OA. Bakterial'naya kolonizatsiya nedonoshennykh novorozhdyonnykh s razlichnoy perinatal'noy patologiyey pri postuplenii v otdelenie vtorogo etapa vykhazhivaniya [Bacterial colonization of premature newborns with various perinatal pathologies when entering the Department of the second stage of nursing]. Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri. 2014;10(1):7.
11. Talabov MS, Zaripov ASH, Muzafarov SHS. Klinicheskie osobennosti techeniya i sovremennyye metody lecheniya pri vrozhdyonnom toksoplazmoze u novorozhdyonnykh [Clinical features of the course and modern methods of treatment for congenital toxoplasmosis in newborns]. Zdravookhraneniye Tadjhikistana. 2019;1:56-61.
12. Saidmuradova RKh, Makhkamov KK, Khodzhibekova NA, Buzrukova ND, Kholinova MA. Aspekty vykhazhivaniya malovesnykh detey i optimizatsiya prognoza ikh dal'neyshogo razvitiya [Aspects of nursing of low birth-weight babies and optimization of the forecast of their further development]. Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya. 2016;4:80-2.
13. Gruber IM, Donenko FV, Astashkina EA, Shender VO, Ziganshin RK, Kiselevskiy MV. Izucheniye protektivnogo vnekletochnoy proteoma Staphylococcus aureus № 6 [Study of the protective extracellular proteome of Staphylococcus aureus № 6]. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika. 2015;14(6):87-94.
14. Sabirova LB. Klinicheskie osobennosti u detey, perenyosshikh vnutriut-robnuyu tsitomegalovirusnuyu infektsiyu v gorode Almaty [Clinical features in children who had intrauterine cytomegalovirus infection in Almaty]. Molodoy uchyonnyy. 2015;10:454-8.
15. Belyaeva IA, Bombardirova EP, Mitish MT. Ontogenez i dizontogenez mikro-bioty kishchnika u detey rannego vozrasta: triggernyy mekhanizm narusheniya detskogo zdorov'ya [Ontogenesis and dysontogenesis of the intestinal microbiota in children of early age: a trigger mechanism of children's health disorders]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2017;16:29-38.
16. Talabov MS, Negmatova GK, Rafiev KhK. Kliniko-immunologicheskie osobennosti techeniya klebsiellyoznoy infektsii u detey [Clinical and immunological features of Klebsiella infection in children]. Vestnik pedagogicheskogo universiteta. 2015;4:166-8.
17. Talabov MS, Negmatova GK. Etiologicheskaya struktura OKI i osobennosti klinicheskogo techeniya klebsiellyoznoy infektsii u detey grudnogo vozrasta [Etiological structure of acute intestinal infection and features of the clinical course of Klebsiella infection in infants]. Vestnik Tadjhikskogo natsional'nogo universiteta. 2015;2:253-5

## И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Юсупова Мукаррамхон Аслоновна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
ORCID ID: 0000-0002-2922-5372  
SPIN-код: 1453-6316  
Author ID: 1064794  
E-mail: Aslankizi@yandex.ru

**Исмоилов Комилдзон Исроилович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
ORCID ID: 0000-0003-2431-1551  
SPIN-код: 6886-8004  
Author ID: 847074  
E-mail: ismoilov52@inbox.ru

## И AUTHOR INFORMATION

**Yusupova Mukaramkhon Aslonovna**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pediatric Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University  
ORCID ID: 0000-0002-2922-5372  
SPIN: 1453-6316  
Author ID: 1064794  
E-mail: Aslankizi@yandex.ru

**Ismoilov Komildzon Isroilovich**, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Children's Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University  
ORCID ID: 0000-0003-2431-1551  
SPIN: 6886-8004  
Author ID: 847074  
E-mail: ismoilov52@inbox.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино (№ государственной регистрации 0119TJ00999). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

 **АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

**Юсупова Мукармахон Аслоновна**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139  
Тел.: +992 (935) 033223  
E-mail: Aslankizi@yandex.ru

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Разработка концепции и дизайна исследования: ИКИ  
Сбор материала: ЮМА  
Статистическая обработка данных: ЮМА  
Анализ полученных данных: ЮМА  
Подготовка текста: ЮМА, ИКИ  
Редактирование: ИКИ  
Общая ответственность: ИКИ

*Поступила* 25.02.2020  
*Принята в печать* 24.09.2020

**Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs**

The work was carried out according to the plan of scientific research works of Avicenna Tajik State Medical University (state registration number – 0119TJ00999). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

 **ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:**

**Yusupova Mukaramkhon Aslonovna**

Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pediatric Diseases № 2, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139  
Tel.: +992 (935) 033223  
E-mail: Aslankizi@yandex.ru

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Conception and design: IKI  
Data collection: YuMA  
Statistical analysis: YuMA  
Analysis and interpretation: YuMA  
Writing the article: YuMA, IKI  
Critical revision of the article: IKI  
Overall responsibility: IKI

*Submitted* 25.02.2020  
*Accepted* 24.09.2020