

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 618.3-66:016.9-022]-085.281

*Нисевич Л. Л.<sup>1</sup>, Меджидова Д. Б.<sup>2</sup>, Адиева А. А.<sup>3</sup>*

## ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННЫХ И ВЕРОЯТНОСТЬ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА: ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТНОЙ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup>Научный центр здоровья детей, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1; <sup>2</sup>Республиканский центр охраны здоровья семьи и репродукции, 367000, Махачкала, ул. Шихсаидова, 41; <sup>3</sup>Дагестанский государственный институт народного хозяйства, 367008, Махачкала, ул. Атаева, 5

*Установлено, что использование комплексов метаболитических препаратов за 2–4 мес до зачатия и во время беременности ведет к снижению инфицированности цервикального канала беременных и снижает вероятность внутриутробного инфицирования плода. Использование метаболитной терапии со II триместра беременности менее эффективно, но и в этой группе частота выявления бактериальной флоры при повторном исследовании была статистически значимо ниже, чем в группе, где метаболитная терапия не применялась. Выявление значительной инфицированности и после применения метаболитной терапии свидетельствует о необходимости проведения длительной прегравидарной подготовки с использованием метаболитных препаратов.*

Ключевые слова: метаболитная терапия; беременность; инфекция; плод.

*Nisevich L. L.<sup>1</sup>, Medzhidova D. B.<sup>2</sup>, Adieva A. A.<sup>3</sup>*

## PATHOLOGY OF PREGNANCY AND THE PROBABILITY OF INTRAUTERINE INFECTION OF THE FETUS: THE INFLUENCE OF METABOLITE THERAPY

<sup>1</sup>Scientific Centre of Child Healthcare, 2, bld. 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

<sup>2</sup>Республиканский центр охраны здоровья семьи и репродукции Republican Centre for Family Health care and Reproduction, 41, Shikhsaidova (Gogolya) Str., Makhachkala, Russian Federation, 367000

<sup>3</sup>Dagestan State Institute of National Economy, 5, Ataeva Str., Makhachkala, Russian Federation, 367008

*The use of complexes of metabolic preparations since 2–4 months before conception and during pregnancy was found to lead to the lowering of infection of cervical canal of pregnant women and reduce the probability of intrauterine infection of the fetus. The use of the metabolite therapy since the 2nd trimester of pregnancy is less effective, but in this group also the frequency of detection of the bacterial flora in the repeated examination was significantly lower than in the group where the metabolic therapy was not used. The identification of significant infection rate and after the application of metabolic therapy illustrates the need for long-term pregravid preparation with the use of metabolic drugs.*

Key words: metabolic therapy; pregnancy; infection; fetus.

Исследования ферментативного статуса лимфоцитов с помощью цитохимических методов активно используются в клинических условиях [1]. Изменения активности ферментов лимфоцитов: сукцинатдегидрогеназы (СДГ),  $\alpha$ -глицерофосфат дегидрогеназы ( $\alpha$ -ГФДГ) и кислой фосфатазы позволяют оценить степень выраженности хронической тканевой гипоксии, что особенно важно при беременности. Депрессия дегидрогеназ способствует несостоятельности ответа лимфоцитов на внешние воздействия, заключающиеся в присоединении новой инфекции, обострении хронического заболевания или эндогенной инфекции [2]. Понижение средней активности дегидрогеназ, деформация клеточного распределения в сочетании с низким клеточным разнообразием является проявлением тканевой гипоксии. При анализе активности СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ и кислой фосфатазы у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (ОАГА) выявляется нарушение окислительно-восстановительных процессов. Чаще всего эти нарушения проявляются в снижении активности митохондриальных ферментов и повышении актив-

ности кислой фосфатазы [2, 3]. Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ФПН), являющаяся одним из частых осложнений беременности [4–6], приводит к внутриутробным повреждениям плода: хронической гипоксии, внутриутробной задержке развития и повышению перинатальной летальности [6–8]. В последние годы наблюдается значительный рост ФПН инфекционного генеза [9, 10]. Вирусные и бактериальные инфекции матери, а также их сочетания приводят к инфекционному поражению последа, плода и недостаточности плаценты. Инфицирование плаценты и плода может быть вызвано как острой инфекцией матери, так и активацией хронической персистирующей инфекции во время беременности [11]. Физиологический иммунодефицит, сопутствующий беременности и достигающий максимального развития во второй ее половине [12, 13], присоединение интеркуррентных инфекций, а также обострение хронических болезней у беременных повышают риск инфицирования плода при обострении эндогенных персистирующих инфекций [11]. Установлено, что у беременных отмечается значительная инфицированность цервикального канала вирусами, бактериями и внутриклеточными возбудителями [14], а применение противовирусных и антибактериальных препаратов на ранних сроках беременности ограничено. В последние годы во время беременности для про-

Для корреспонденции: Нисевич Лика Львовна, гл. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГБНУ НИЦЗД, e-mail: nis-lika@yandex.ru

филактики и лечения ФПН при инфекциях у матери рекомендуется использование метаболитной терапии (МТ) [9, 10]. На основании цитохимического анализа женщин с ОАГА разработаны комплексы препаратов метаболитного действия. При невозможности индивидуального подбора рекомендуется использовать усредненный тип терапии, наиболее приемлемый для большинства пациентов [2, 15, 16]. В проведенном ранее исследовании [14] мы показали, что использование МТ в предгравидарной подготовке и во время беременности приводит к существенному снижению частоты ОРВИ в период гестации и снижению частоты обострений хронических болезней во время беременности. При этом отмечается улучшение функции плаценты и оптимизация условий развития плода; снижение частоты осложнений в родах и послеродовом периоде; улучшение течения периода адаптации новорожденных, снижение частоты внутриутробного инфицирования и снижение перинатальной и младенческой смертности. Кроме того было отмечено положительное влияние МТ на лактационную функцию [17]. Это исследование было проведено у женщин, беременность у которых наступила после периода бесплодия. Однако пока отсутствуют данные о влиянии МТ на инфицированность цервикального канала беременных. В связи с этим нами было изучено влияние МТ при использовании ее в различные сроки гестации на частоту выявления возбудителей в цервикальном канале и вероятность внутриутробного инфицирования плода.

#### Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 260 беременных и небеременных женщин, у которых был проведен анализ анамнестических данных, мониторинг течения беременности и прослежены исходы родов. В исследование были включены женщины с ОАГА в возрасте 22–35 лет. Анализ проводился в трех группах. Основную группу (1-ю) составили 106 женщин, которые обратились в женскую консультацию за 2–4 мес до наступления настоящей беременности в связи с ОВГВ. В этой группе проведен полный комплекс клиничко-лабораторного обследования с последующей предгравидарной подготовкой путем проведения комплексной традиционной терапии. Антибактериальные препараты назначали с учетом индивидуальной чувствительности антибиотиков к выделенной микрофлоре из влагалища и мочи. По показаниям применяли противогрибковые препараты. После лечения антибиотиками проводилась коррекция биоценоза влагалища препаратами линекс, ацилакт или лактобактерин. Кроме этого женщины основной группы получали МТ до беременности и на протяжении всей беременности. МТ до беременности состояла из двух комплексов. В 1-й комплекс были включены кофакторы цикла Кребса: кокарбоксилаза, рибофлавин-мононуклеотид, липоевая кислота (ректальные свечи «Корилип» 2 шт.): элькар, глицин,  $\alpha$ -токоферола ацетат (витамин Е); при переносимости – лимонтар (лимонная и янтарная кислоты). Во 2-й комплекс были включены «Ангиовит» (пиридок-

син – В6, цианокобаламин – В12, фолиевая кислота – В9); глицин, калия оротат. Женщинам назначали поочередно первый и второй комплексы (по 5–6 дней каждый с интервалами между курсами по 2–3 нед).

При беременности использовали сначала 1-й комплекс, из которого были исключены элькар и лимонтар, а затем 2-й. Продолжительность терапии составляла 10–12 дней в месяц. В перерывах между приемами комплексов МТ назначали витамины для беременных. В качестве сравнения использовали данные обследования 82 женщин с ОАГА (2-я группа), которые находились под наблюдением с конца II триместра беременности и прошли неполный курс МТ. Эти женщины не получали антибактериальной терапии, но получали МТ по той же схеме. В 3-ю группу вошли 72 женщины с ОАГА, которые встали на учет с первых недель беременности без подготовки к ней. Женщины этой группы не получали МТ. Всем женщинам с 28–30-й недели гестации назначали свечи «Виферон».

Критерием исключения явились женщины моложе 22 и старше 35 лет женщины с аденоматозом и с выявленными новообразованиями; женщины, беременность у которых наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО). При постановке на учет все женщины прошли вирусологическое, серологическое и микробиологическое обследования. С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяли специфические IgG- и IgM-антитела к герпес-вирусам (ЦВМ и ВПГ), вирусу краснухи и токсоплазме. Серологический диагноз острой ЦВМ-инфекции и ВПГ ставили на основании обнаружения антител класса М и/или обнаружения IgG-антител в очень высоких титрах (1:1000 и выше). Для проведения ИФА использовали систему ИМ-ДИ. Результаты учитывали по величине оптической плотности. Мазки из цервикального канала для идентификации наиболее часто встречающихся возбудителей, передаваемых половым путем (ЦВМ, ВПГ, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* и *hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Детекцию ДНК проводили с помощью коммерческих тест-систем фирмы «Гентех». Антигены определяли в реакции прямой и непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител, меченных ФИТЦ («Ниармедик»). Мазки из уретры, цервикального канала и влагалища исследовали методом световой микроскопии. Для определения количества лакто- и бифидобактерий, а также возбудителей аэробной и анаэробной инфекции и грибов производился посев содержимого влагалища на питательных средах производства НПО «Микроген». Исследование микробиоты цервикального канала проводили дважды: при постановке на учет в женскую консультацию и за 2–3 нед до предполагаемых родов. Вирусологические и бактериологические исследования проводили на базе научно-консультативной диагностической лаборатории при МПО «Питательные среды». Клинические наблюдения проводились в женской консультации № 2, отделении патологии новорожденных Республиканского перинатального центра в

г. Махачкала (Дагестан). Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica V. 6.0. Для оценки различий относительных величин выявления признака в группах использовали непараметрический критерий  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Серологическое обследование показало значительную инфицированность женщин с ОАГА герпес-вирусами (ЦВМ и ВПГ). Специфические IgG-антитела к ЦМВ были выявлены у 236 (90,8%) женщин; в 2 раза реже выявлялись IgG-антитела к ВПГ (42,7%). У половины (51,2%) обследованных были выявлены IgG-антитела к токсоплазме. Настораживают результаты серологического обследования на наличие IgG к краснухе; они были выявлены лишь у 29,6%. Подавляющее большинство оказалось серонегативными, т. е. восприимчивыми к краснухе.

Частота выявления различных возбудителей в цервикальном канале при первичном обследовании была практически одинаковой в разных группах обследованных. Бактериальная флора выявлялась более чем у половины обследованных (58–60,4%) значительно чаще, чем другие возбудители. Дисбиотические нарушения вагинальной флоры характеризовались преобладанием условно-патогенных микроорганизмов над лактобактериями, из которых наиболее часто встречающимися были *E. coli* (46,7%), *Kl. pn.* (22,2%) и *St. aureus* (23,3%). Это создавало условия для транслокации инфекционных агентов в верхние отделы репродуктивного тракта и инфицирования плода. Необходимо отметить значительную частоту обнаружения грибов рода *Candida* (38,6%). Следующими по частоте выявления были внутриклеточные возбудители: микоплазма (38,9–40,6%), уреоплазма (36,1–39%) и хламидии (23,2–26,2%). ДНК ЦМВ в соскобах из уретры и цервикального канала был выявлен у 21,7–23,6% женщин, а ДНК ВПГ – у 23,6–26,4%. Наличие протективных IgG-антител к ЦМВ и выявление ДНК и соскобах из уретры и цервикального канала рассматривали как персистирующую ЦМВ-инфекцию с относительно невысоким риском инфицирования плода. Практически у всех (97%) женщин отмечалась высокая частота смешанных вирусно-вирусных или вирусно-бактериальных инфекций и микозов.

При повторном обследовании женщин 1-й группы было отмечено значимое снижение частоты выявления бактериальной инфекции ( $p = 0,001$ ), *Mycoplasma* и

*Ureapl. ureal.* ( $p = 0,001$ ), а также тенденция к снижению частоты выявления ВПГ (см. таблицу). Вместе с тем у женщин 2-й группы, в которой МТ применялась только с конца II триместра, было отмечено значимое увеличение частоты выявления хламидий ( $p < 0,05$ ) и ВПГ ( $p = 0,01$ ). У женщин 3-й группы, в которой МТ не использовалась, было отмечено значимое увеличение частоты обнаружения четырех из шести исследованных возбудителей (хламидии, *Ureapl. ureal.*, ВПГ и бактерии).

Если при первом исследовании частота выявления возбудителей была практически одинаковой во всех группах, то при повторном исследовании были выявлены различия в частоте выявления возбудителей у женщин 2-й и 3-й групп по сравнению с 1-й группой. Так, при повторном исследовании во 2-й и 3-й группах существенно чаще, чем в 1-й группе, выявлялись хламидии ( $p < 0,05$  и  $p = 0,001$ ), *Mycoplasma* ( $p = 0,02$ ); *Ureapl. ureal.* ( $p = 0,01$  и  $p = 0,0001$ ); ВПГ ( $p = 0,001$ ); ЦМВ ( $p < 0,05$  и  $p = 0,02$ ); бактериальная инфекция ( $p = 0,001$ ).

Эти данные свидетельствуют, прежде всего, о значимости предгравидарной подготовки женщин 1-й группы с использованием МТ и специфического лечения, проведенного до наступления беременности. Использование МТ со II триместра менее эффективно, но нельзя не отметить различия в частоте выявления некоторых возбудителей при повторном исследовании у женщин 2-й и 3-й групп. Так, бактериальная инфекция во 2-й группе при повторном исследовании выявлялась на 16,9% реже ( $p < 0,05$ ), чем в 3-й груп-

Частота выявления ДНК возбудителей в генитальных мазках беременных методом ПЦР

Возбудитель	Выявление ДНК возбудителей в генитальных мазках					
	1-я группа (n = 106)		2-я группа (n = 82)		3-я группа (n = 72)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хламидии – А	28	26,2	19	23,2	18	25,0
Б	26	24,5	<b>32</b>	<b>39,0*</b>	<b>39</b>	<b>54,2***</b>
<i>Mycoplasma</i> – А	43	40,6	33	40,2	28	38,9
Б	<b>20</b>	<b>18,9***</b>	28	34,1	25	34,7
<i>Ureaplasma urealiticum</i> – А	40	37,8	32	39,0	26	36,1
Б	<b>20</b>	<b>18,9***</b>	33	40,2	<b>40</b>	<b>55,5**</b>
ВПГ-А	28	26,4	21	25,6	16	23,6
Б	18	17,0	<b>35</b>	<b>42,7**</b>	<b>33</b>	<b>45,8**</b>
ЦМВ-А		23	21,7	20	24,4	17
Б	20	18,9	26	31,7	27	37,5
Бактериальная флора – А	64	60,4	48	58,0	42	58,3
Б	<b>41</b>	<b>38,7***</b>	50	60,9	<b>56</b>	<b>77,8***</b>

Примечание. А – первичное обследование; Б – обследование перед родами; жирным шрифтом выделены показатели повторного выявления возбудителей, статистически значимо отличающиеся от показателей первичного обследования; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p = 0,01$ ; \*\*\* –  $p = 0,001$

пе, хотя антибактериальная терапия в этой группе не проводилась. Следует отметить, что бактериальные осложнения у новорожденных во 2-й группе выявлялись на 20% реже, чем в 3-й группе ( $p < 0,05$ ). В 1,4 раза реже во 2-й группе выявлялись хламидии и *Ureap. ureal.* ( $p < 0,05$ ). Ранее мы установили [14], что некоторые показатели течения беременности, родов, состояния плода и новорожденного во 2-й группе были более приближены к показателям женщин 1-й группы.

ДНК ЦМВ в соскобах из уретры и цервикального канала при первичном обследовании была выявлена у 60 (23,1%) женщин, а перед родами у 73 (28,1%). В крови ДНК ЦМВ обнаруживалась значительно реже ( $p = 0,00001$ ): лишь у 25 (9,6%) из 260. При этом у всех женщин с вирусемией были выявлены IgM и/или IgG в высоких титрах (до 1:6400). Первичная ЦМВ-инфекция (IgM + IgG) не была выявлена у обследованных женщин ни в одном случае. Выявление маркеров активизации хронической персистирующей ЦМВ-инфекции позволило поставить диагноз активной ЦМВ-инфекции 0,9% новорожденным 1-й группы (1 случай); 12,2% новорожденным 2-й группы (10 случаев;  $p < 0,01$ ) и 19,4% новорожденным 3-й группы (14 случаев;  $p < 0,001$ ). Из 24 новорожденных с острой ЦМВИ, диагностированной во 2-й и 3-й группах, 11 умерли в перинатальном периоде. В 1-й группе один ребенок с врожденной генерализованной ЦМВ-инфекцией умер в возрасте 6,5 мес.

В целом различные признаки внутриутробного инфицирования были отмечены у 23,6% новорожденных 1-й группы; у 46,3–45,8% ( $p = 0,01$ ) 2-й и 3-й группы. Летальность в перинатальном периоде составила 8,5% во 2-й группе ( $p < 0,02$ ) и 13,9% в 3-й группе ( $p < 0,01$ ). В 1-й группе ни один ребенок не умер в перинатальном периоде.

Таким образом, при использовании МТ в предгравидарной подготовке и во время беременности отмечается значительное снижение инфицированности цервикального канала, что ведет к снижению инфицирования плода и перинатальной летальности. Использование МТ с конца триместра беременности менее эффективно, однако частота выявления бактериальной инфекции при повторном исследовании во 2-й группе, где МТ применялась со II триместра, была статистически значимо ниже, чем в 3-й группе. Несмотря на положительный эффект от использования МТ, и в 1-й группе отмечались различные осложнения беременности и родов; у 23,6% новорожденных были выявлены признаки ВУИ [14]. Это свидетельствует о том, что 2–4 мес подготовки к беременности даже с использованием МТ явно недостаточно. Установлено, что оптимальные результаты достигаются при начале предгравидарной подготовки с использованием МТ за 9–12 мес до предполагаемого зачатия [18]. В широком аспекте, учитывая постоянно ухудшающееся состояние здоровья женщин фертильного возраста, мы разделяем мнение ведущих педиатров страны, что меры, направленные на сохранение репродуктивного здоровья женщин, необходимо начинать в подростковом возрасте, развивая детскую гинекологическую службу [19–21].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Нарциссов Р. П. Цитохимия ферментов лимфоцитов в педиатрии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1970.
2. Петричук С. В., Шищенко В. М., Духова З. Н. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии. М.; 2005.
3. Коноплева Т. Н., Лозовская Л. С., Сидельникова В. М. Профилактика врожденной патологии, связанной с внутриутробными вирусными инфекциями. В кн.: Материалы V Российского съезда специалистов перинатальной медицины «Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии». М.; 2005: 94–5.
4. Володин Н. П. Перинатология. Исторические вехи, перспективы развития. Вопросы практической педиатрии. 2006; 1(3): 5–24.
5. Кулаков В. И. Орджоникидзе Н. В., Тютюнник В. Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. Руководство для врачей. М.; 2004.
6. Neerhof M. G., Thaete L. G. Fetal response to chronic placental insufficiency. *Semin. Perinatol.* 2008; 3: 201–5.
7. Baptiste Robert K., Salafia C. M., Nicholson W. K.J., Duggan A., Wang N. Y., Brancati F. L. Maternal risk factors for abnormal placental growth: the national collaborative perinatal project. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2008; 23(8): 44.
8. Мирлас Е. М., Зарицкая Э. М., Шульженко Е. В. Состояние плода и перинатальные исходы у матерей с хронической планетарной недостаточностью. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2008; 30: 68–72.
9. Тютюнник В. П. Профилактика и лечение плацентарной недостаточности инфекционного генеза. *Русский медицинский журнал.* 2008; 18(4):1122–6.
10. Серов В. П., Тютюнник В. Л., Михайлова О. И. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности. *Русский медицинский журнал.* 2010; 4: 157–3.
11. Гриноу А., Осборн Дж., Сазерленд Ш., ред. Врожденные перинатальные и неонатальные инфекции. М.: Медицина; 2000.
12. Weeman A. V. The immunology of pregnancy. *Thyroid*, 1999; 7: 643–6.
13. Ковальчук Л. В., Макаров О. В., Ганковская Л. В., Бахарев М. В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.; 2007.
14. Нисевич Л. Л., Адиева А. А., Меджидова Д. Б., Сулейманова И. Г., Гаджиева З. С., Шищенко В. М., Куш А. А. Прекоцепционная подготовка женщин к беременности и ее влияние на состояние здоровья плода и ребенка. *Педиатрическая фармакология.* 2008; 5(6): 45–51.
15. Сидельникова В. М. Подготовка к беременности и ведение беременности у пациенток с привычным невынашиванием и персистирующей вирусной инфекцией. В кн.: Лекция для практических врачей на Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство». М.; 1998: 125–38.
16. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: «Три-ада Х»; 2002.
17. Нисевич Л. Л., Меджидова Д. Б., Адиева А. А. Оптимизация ведения беременности, родов и их исходов после периода бесплодия. *Российский педиатрический журнал.* 2013; 5: 15–20.
18. Шищенко В. М. Клинико-цитохимические основы прогнозирования здоровья, роста и развития новорожденных детей раннего возраста. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1988.
19. Шапарова О. В., Коколина Е. В. Состояние здоровья детей и женщин в Российской Федерации. *Вопросы практической педиатрии.* 2006; 1(3): 25–9.
20. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Иванова А. А., Терлецкая Р. Н., Косова С. А. Тенденции заболеваемости и состояние здоровья детского населения Российской Федерации. *Российский педиатрический журнал.* 2012; 6: 4–9.
21. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Ильин А. Г., Булгакова В. А., Антонова Е. В., Смирнов И. Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. *Российский педиатрический журнал.* 2013; 5: 4–14.

## REFERENCES

1. Nartsisov R. P. Cytochemistry of lymphocyte enzymes in pediatrics. *Diss. Moscow*; 1970. (in Russian)
2. Petrichuk S. V., Shishchenko V. M., Dukhova Z. N. Diagnostic and prognostic value of clinical cytochemistry. *Moscow*; 2005. (in Russian)

3. Konopleva T. N., Lozovskaya I. S., Sidel'nikova V. M. Prevention of congenital abnormalities associated with intrauterine viral infections. In: Mater. V Russian Congress of Perinatal medicine Specialists «Modern approaches to the identification, treatment and prevention of perinatal pathology». Moscow; 2005: 94–5. (in Russian)
4. Volodin N. N. Perinatology. Historical milestones, development prospects. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2006; 1(3): 5–24. (in Russian)
5. Kulakov V. I., Ordzhonikidze N. V., Tyutyunnik V. I. Placental insufficiency and infection. Guide for Physicians. Moscow; 2004. (in Russian)
6. Neerhof M. G., Thaete L. G. Fetal response to chronic placental insufficiency. Semin. Perinatol. 2008; 3: 201–5.
7. Baptiste Robert K., Salafia C. M., Nicholson W. KJ., Duggan A., Wang N. Y., Brancati F. L. Maternal risk factors for abnormal placental growth: the national collaborative perinatal project. BMC Pregnancy Childbirth, 2008; 23(8): 44.
8. Mirlas E. M., Zaritskaya E. N., Shul'zhenko E. V. Fetal status and perinatal outcomes in mothers with chronic placental insufficiency. Byulleten' fiziologii i patologii dykhanii. 2008; 30: 68–72. (in Russian)
9. Tyutyunnik V. P. Prevention and treatment of infectious genesis of placental insufficiency. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2008; 18(4): 1122–26. (in Russian)
10. Serov V. N., Tyutyunnik V. L., Mikhaylov O. I. Modern views on the treatment of placental insufficiency. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2010; 4: 157–63.
11. Grinou A., Osborn J., Sazerlend Sh., eds. Congenital perinatal and neonatal infections. Moscow: Meditsina; 2000. (in Russian)
12. Weeman A. B. The immunology of pregnancy. Thyroid, 1999; 7: 643–6.
13. Koval'chuk I. V., makarov O. V., Gankovskaya I. V., Bakharev M. V. Miscarriage, infection, innate immunity. Moscow: 2007. (in Russian)
14. Nisevich I. L., Adieva A. A., Medzhidova D. B., Suleymanova I. G., Gadzhieva Z. S., Shishchenko V. M., Kushch A. A. Preconceptional preparation of women for pregnancy and its influence to the fetus and child health. Peditricheskaya farmakologiya. 2008; 5(6): 45–51. (in Russian)
15. Sidelnikova V. M. Preparing for pregnancy and prenatal care in patients with recurrent pregnancy loss and persistent viral infection. In: Lecture for practitioners on the Russian National Congress «Man and medicine». Moscow: 1998; 125–38. (in Russian)
16. Sidelnikova V. M. Habitual pregnancy loss. Moscow: Triad-X; 2002. (in Russian)
17. Nisevich I. L., Medzhidova D. B., Adieva A. A. Optimization of pregnancy, childbirth and their outcomes after a period of infertility. Rossiyskiy peditricheskii zhurnal. 2013; 5: 15–20. (in Russian)
18. Shishchenko V. M. Cliniko-cytochemical basis of forecasting the health, growth and development of newborn infants: Diss. Moscow; 1988. (in Russian)
19. Sharapova O. V., Kokolina E. V. The health status of children and women in the Russian federation. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2006; 1(3): 25–9. (in Russian)
20. Baranov A. A., Al'bitskiy V. Yu., Ivanova A. A., Terletskaya R. N., Kosova S. A. Trends and the health status of the child population of the Russian Federation. Rossiyskiy peditricheskii zhurnal. 2012; 6L: 4–9. (in Russian)
21. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Ilin A. G., Bulgakova V. A., Antonova E. V., Smirnov I. E. Scientific research in pediatrics: directions, achievements, prospects. Rossiyskiy peditricheskii zhurnal. 2013; 5: 4–14. (in Russian)

Поступила 22.05.14  
Received 22.05.14

Сведения об авторах:

**Меджидова Джамия Баталовна**, врач акушер-гинеколог ГБУ РД «РЦОЗСиР» (республиканский центр охраны здоровья семьи и репродукции);

**Адиева Айна Ахмедовна**, доктор биол. наук, проф. каф. естественных научных дисциплин, Государственное автономное образовательное учреждение ВПО «Дагестанский Государственный институт народного хозяйства», Махачкала, Российская Федерация