

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

УДК:616.9-053.32:616-037

На правах рукописи

**АЛТЫНБАЕВА ГУЛЬМИРА БЕКНАЗАРОВНА**

**Прогностическое значение инфекционного фактора в оценке  
заболеваемости маловесных детей**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научный руководитель  
Доктор медицинских наук  
Божбанбаева Н.С.

Научный консультант  
MD, PhD Associate Professor  
Колумбийского университета  
Тен Вадим

Республика Казахстан  
Алматы, 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b>	3
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	4
<b>1 РОЛЬ ИНФЕКЦИИ В ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ЛЕТАЛЬНОСТИ МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ</b>	9
1.1 Современные представления о рождении детей с малым весом	9
1.2 Спектр инфекционных заболеваний у маловесных новорожденных	13
1.3 Современные методы лабораторной диагностики, принципы лечения неонатальных инфекций и профилактики их осложнений у маловесных новорожденных	20
<b>2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	29
<b>3 ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В СТРУКТУРЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА</b>	37
<b>4 КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАННИХ МАРКЕРОВ НЕОНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, МАЛОВЕСНЫХ К СРОКУ ГЕСТАЦИИ</b>	56
4.1 Комплексная оценка значимости маркеров инфекционного процесса в ранней диагностике неонатальных инфекций у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации	56
4.2 Комплексная оценка значимости инвазивных и неинвазивных маркеров инфекционного процесса в ранней диагностике НЭК у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации	73
<b>5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИТАМИНА К<sub>1</sub> В ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, МАЛОВЕСНЫХ К СРОКУ ГЕСТАЦИИ</b>	87
<b>6 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>	94
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	108
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	110
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b>	112
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	127

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АБТ	антибактериальная терапия
ВУИ	внутриутробные инфекции
ВУП	внутриутробная пневмония
ВУС	внутриутробный сепсис
ВПГ	вирус простого герпеса
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВПР	врожденные пороки развития
ВПС	врожденные пороки сердца
ГГС	гипертензионно-гидроцефальный синдром
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ДС (Sp)	диагностическая специфичность
ДЧ (Se)	диагностическая чувствительность
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
ЗПМР	задержка психомоторного развития
ИФА	иммуноферментный анализ
ИВЛ	искусственная вентиляция лёгких
КОС	кислотно-основное состояние
МПК	маточно-плацентарный кровоток
НС	неонатальный сепсис
НСГ	нейросонография
НЭК	некротический энтероколит
ОАА	отягощенный акушерский анамнез
ОНМТ	очень низкая масса тела
ПКТ	прокальцитонин
ПВЛ	перивентрикулярная лейкомаляция
ППК	плодово-плацентарный кровоток
ПСП	пресепсин
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЗ+ (PPV)	прогностическая значимость положительного результата
ПЗ- (PPV)	прогностическая значимость отрицательного результата
РДС	респираторный дистресс синдром
СРБ	С-реактивный белок
ФК	фекальный кальпротектин
ФПН	фетоплацентарная недостаточность
ХПН	хроническая плацентарная недостаточность
ЦМВИ	цитомегаловирусная инфекция
ЭНМТ	экстремально низкая масса тела
ОНМТ	очень низкая масса тела
ЭхоКГ	эхокардиография
НбНр	гемоглобин-гаптоглобиновый комплекс

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность проблемы**

Задержка внутриутробного развития является важным фактором заболеваемости и смертности детей. Результаты проведенных за последние 10 лет исследований доказывают значимость неонатальной инфекции в структуре причин смертности и заболеваемости новорожденных [1-4]. Однако до настоящего времени, клиничко - диагностические, терапевтические аспекты ранних и поздних неонатальных инфекций у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития (недоношенные дети, маловесные к сроку гестации) до конца не изучены и противоречивы [5-7]. Это обусловлено сохраняющейся высокой летальностью, трудностями диагностики и лечения этого контингента новорожденных детей.

Высокая вероятность сочетанной патологии, полиморфность и/или скудность клинической картины усложняют диагностику и лечение неонатальных инфекций у недоношенных детей. Объективная и однозначная оценка многих высокочувствительных тестов у данной категории пациентов значительно затруднена, в силу более низкой диагностической информативности и эффективности [8,9]. Нередко, даже при развитии тяжелых форм бактериальной пневмонии у недоношенных детей на фоне респираторного-дисстресс синдрома, клинические и лабораторные симптомы могут быть минимальными и неспецифичными, что ведет к запаздыванию своевременной диагностики и терапии. В то же время, большинством исследований доказано, что рутинное профилактическое назначение антибиотиков и иммуноглобулинов, не только не снижает риск реализации пневмонии и сепсиса у новорожденных, но и может стать причиной серьезных осложнений [10-12]. В исследованиях Cotten C. и авторы (2015) пришли к выводу, что длительная стартовая эмпирическая антибактериальная терапия при отрицательных результатах гемокультуры, повышает риск развития НЭК или летальности у детей с очень низкой (1000-1500 гр.) и экстремально низкой массой тела (от 500-1000 гр.) [13].

Некротический энтероколит является одним из инфекционных заболеваний, снижающим процент выживаемости детей с малой массой тела. По данным исследований Carlan M. S. (2017), летальность при НЭК составляет 41% [14]. Ранняя диагностика НЭК у глубоконедоношенных детей чрезвычайно важна для своевременной профилактики хирургических стадий, а также возможного развития осложнений [15]. В настоящее время отсутствует система диагностики, приемлемая для данной группы новорожденных. На сегодняшний день большинство клиницистов признают, что необходим поиск дополнительных диагностических критериев, позволяющих рано диагностировать НЭК у этого контингента детей [16,17]. В этой связи остро встала проблема поиска качественного, неинвазивного маркера активности кишечного воспаления, который можно было бы использовать в повседневной клинической практике.

Одним из осложнений, приводящих к летальности инфицированных маловесных детей, является геморрагический синдром [18-20]. В настоящее время для профилактики геморрагической болезни, всем новорожденным проводится однократная профилактика витамином К. Вместе с тем, в литературе обсуждается вопрос о профилактическом применении препарата недоношенным детям. Так, по результатам рандомизированного контролируемого исследования по профилактике геморрагической болезни недоношенных витамином К, Clarke P. (2006) с соавторами делают вывод, что повторное введение препарата в этой группе детей до достижения 25- дневного возраста поддерживает адекватный статус витамина К и предупреждает кровоизлияния [21]. Однако остаются дискуссионными вопросы относительно дозы и формы введения препарата [22,23].

Таким образом, актуальность изучаемой проблемы в неонатологии обусловлена распространенностью среди недоношенных детей неонатальных инфекций, отсутствием четких диагностических критериев и возможности прогнозирования риска возникновения инфекционного процесса, необходимости обоснования методов профилактики их осложнений.

Вышеизложенное определило высокую актуальность, цели и задачи настоящего исследования. Диссертация выполнялась в инициативной форме.

#### **Цель работы**

повысить эффективность диагностики неонатальных инфекций с учетом факторов риска у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

#### **Задачи**

1. Определить роль инфекционной заболеваемости в структуре неонатальной смертности недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

2. Выявить факторы риска возникновения неонатальных инфекций, оказывающих неблагоприятное воздействие на недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

3. Изучить клинико-лабораторную характеристику неонатальных инфекций у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

4. Разработать алгоритм диагностики неонатальных инфекций с учетом факторов риска у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

5. Разработать схему профилактики геморрагических осложнений с учетом факторов риска у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

#### **Научная новизна**

1. Впервые в РК установлено диагностическое и прогностическое значение доклинических инвазивных (пресепсин, прокальцитонин) и неинвазивных (фекальный кальпротектин, гемоглобин-гаптоглобиновый комплекс) маркеров ранних и поздних неонатальных инфекций у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации (свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права № 37, уведомление о положительном результате на патент и полезную модель: «Способ ранней диагностики некротического энтероколита у маловесных детей», изобретение №2016/ 1143).

6. 2. Впервые в РК на основе изучения перинатальных факторов риска, механизмов развития, морфологических изменений последа и клинико-лабораторных особенностей течения отдельных инфекционных заболеваний (внутриутробная пневмония, внутриутробный сепсис, некротический энтероколит) у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, разработан «Алгоритм диагностики неонатальных инфекций с учетом факторов риска у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации» (свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права под названием «Клинико-диагностическое и прогностическое значение предикторов неонатальных инфекций у маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных» № 2755 от 20 ноября 2017г.).

3. Впервые в РК обоснована «Схема профилактического применения витамина К<sub>1</sub> у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации с риском возникновения неонатальной инфекции на уровне родовспомогательного учреждения», заключающаяся в еженедельном введении препарата (от 0 до 21 дня жизни) (свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права под названием «Оценка эффективности витамина К в профилактике геморрагического синдрома у маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных» № 2686 от 17 ноября 2017г.; уведомление о положительном результате на изобретение: «Способ профилактического введения витамина К<sub>1</sub> (фитоменадион) по схеме у маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных», № 2017/ 0703.1).

4. Разработана концепция прогноза факторов риска возникновения неонатальных инфекций о ведущей роли патогенетических и патоморфологических механизмов в летальных исходах инфицированных недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

### **Практическая значимость результатов исследования**

1. Применение концепции позволит прогнозировать факторы риска возникновения ранней и поздней неонатальной инфекции с летальным исходом у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

2. Лабораторные критерии ранней и поздней неонатальной инфекции у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, будут способствовать доклинической их диагностике и проведению адекватного лечения.

3. Оптимизация ранней диагностики НЭЖ с применением неинвазивных экспресс-тестов позволит диагностировать его на ранних этапах и своевременно назначать лечение, направленное на снижение неблагоприятного исхода заболевания.

4. Разработанный «Алгоритм диагностики неонатальных инфекций с учетом факторов риска у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации» будет способствовать своевременной диагностике ранних и поздних неонатальных инфекций и адекватному назначению этиотропной терапии, что позволит снизить раннюю и позднюю неонатальную смертность при инфекционных заболеваниях.

5. Разработанная схема профилактического применения витамина К<sub>1</sub> с учетом факторов риска у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации рекомендована для профилактики геморрагических осложнений.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Неонатальная инфекция, осложненная тяжелым геморрагическим синдромом, наряду с респираторным-дисстресс синдромом, рассматривается как основная причина летальности у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

2. Особенности патологии последов у умерших инфицированных недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, являются инфекционно-воспалительные процессы всех составных частей: плацента, пуповина и плодные оболочки на фоне дистрофических изменений плаценты и выраженной хронической плацентарной недостаточности.

3. Ранними (доклиническими) маркерами неонатальных инфекций у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, установлены пресепсин (специфический фрагмент рецептора макрофагов CD14) и прокальцитонин (полипептид, неактивный предшественник кальцитонина).

4. Неинвазивные экспресс-тесты – кальпротектин (маркер интестинального воспаления), гемоглобин-гаптоглобиновый комплекс (маркер язвенного процесса) являются ранними маркерами некротического энтероколита у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

5. Разработанная схема профилактического применения витамина К<sub>1</sub> с учетом факторов риска у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации способствует снижению частоты геморрагических осложнений.

#### **Публикации**

По материалам диссертации опубликованы 15 печатных работ, из них 1 статья с импакт-фактором, индексируемом в базе данных Web of Science Core Collection «Гематология и Трансфузиология», 5 статей в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК – «Вестник КазНМУ», «Педиатрия и детская хирургия», «Фармация Казахстана». 5 публикаций в материалах международных и республиканских конференций: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference “Scientific and Practical Results in 2014 (December 22-24, 2014, Dubai, UAE); Kuala Lumpur International Neonatology Conference 12th-15th November 2015; на III Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (9-11 февраля 2017 г., г. Санкт-Петербург); на научно-практической конференции молодых ученых с международным участием (2016, Душанбе); на Республиканской конференции детских анестезиологов-реаниматологов Казахстана (2017, Алматы).

#### **Внедрения**

Получены акты внедрения в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и отделение патологии новорожденных Центра перинатологии и детской кардиохирургии:

1. Применение предикторов неонатальных инфекций (пресепсин, прокальцитонин) в диагностике инфекционного процесса у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации (приложение А).

2. Применение неинвазивных экспресс-тестов в ранней диагностике НЭК у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации (приложение А).

3. Схема повторного введения витамина К в профилактике геморрагических осложнений у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации с риском реализации неонатальных инфекций (приложение А).

#### **Авторские права, патенты и изобретения**

1. Авторское право № 37: «Возможности ранней неинвазивной диагностики некротического энтероколита у недоношенных детей» (2017 г.) (приложение Б).

2. Авторское право № 2686 «Оценка эффективности витамина К в профилактике геморрагического синдрома у маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных» (2017г.). (приложение Б).

3. Авторское право № 2755 «Клинико-диагностическое и прогностическое значение предикторов неонатальных инфекций у маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных» (2017г.) (приложение Б).

4. Уведомление о положительном результате на патент и полезную модель: «Способ ранней диагностики некротического энтероколита у маловесных детей» (изобретение № 2016/ 1143.1) (приложение В).

5. Уведомление о положительном результате на изобретение: «Способ профилактического введения витамина К<sub>1</sub> (фитоменадион) по схеме у маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных» (№2017/ 0703.1) (приложение В).

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, заключения, практических рекомендаций. Рукопись иллюстрирована таблицами (34), рисунками (21), приложениями (8). Библиографический указатель включает 217 источников на русском и иностранных языках.

# 1 РОЛЬ ИНФЕКЦИИ В ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ЛЕТАЛЬНОСТИ МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

## 1.1 Современные представления о рождении детей с малым весом

Проблема материнства и детства постоянно находится в центре внимания и является одним из приоритетных направлений развития отечественного здравоохранения.

Одной из наиболее актуальных проблем акушерства и неонатологии является невынашивание беременности и рождение детей с низкой массой тела (менее 2500 г) в результате преждевременных родов или внутриутробной задержки развития плода. По данным ВОЗ, доля таких детей среди новорожденных составляет от 5 до 16 %. В развитых западных странах рождение маловесных детей регистрируется в 4-12% случаев всех родов, а в Казахстане ежегодно рождаются 20 000 маловесных детей [24 - 26].

Несмотря на известные успехи, достигнутые в перинатологии, частота преждевременных родов не имеет устойчивой тенденции к снижению и составляет в развитых странах 5–9%, в регионах России – от 4 до 15%. Самый высокий показатель преждевременных родов регистрируется в Малави (18,1 на 100 случаев родов; 2010), Пакистане (15,8), Индонезии (15,5), Монголии (13,5). В Центрально-Азиатском регионе показатели преждевременных родов несколько снижены и составляют на 100 случаев родов: в Таджикистане (10,7), Кыргызстане (10,4), Казахстане (8,8), Узбекистане (8,7). Самый низкий показатель - в Латвии (5,3), Белоруссии (4,0). [27] (рисунок 1).

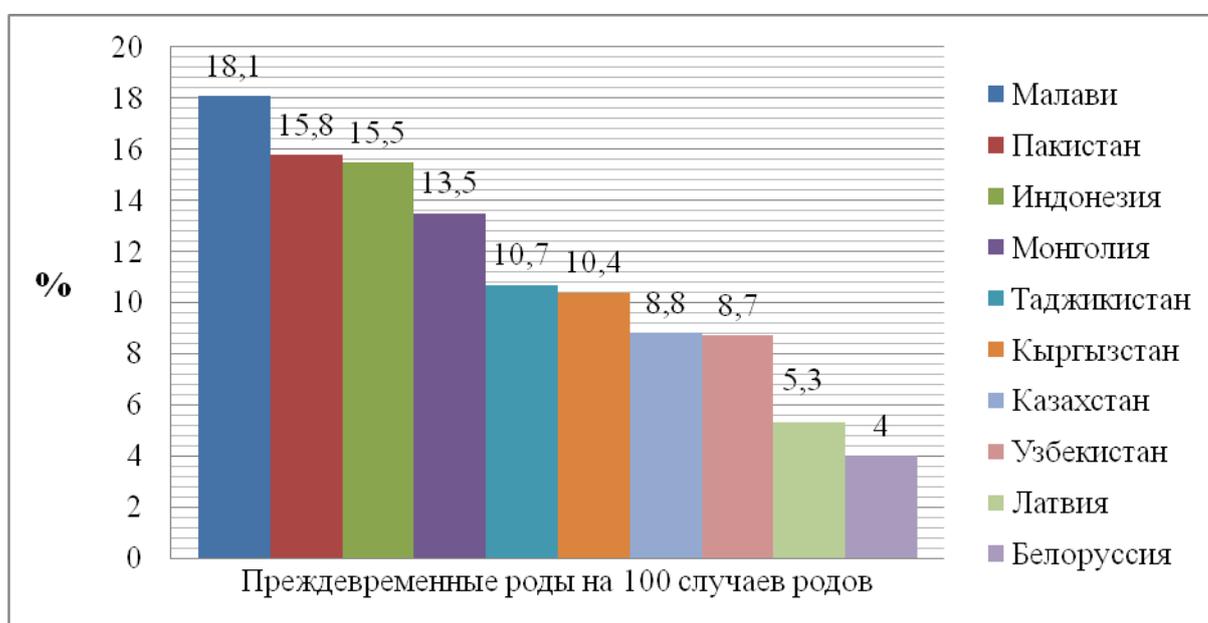


Рисунок 1 - Показатели преждевременных родов в мире

Одной из серьезных проблем современной медицины является увеличение количества новорожденных с задержкой внутриутробного развития [28-30]. Значимость данной патологии определяется ее большим удельным весом в

неонатальной заболеваемости и смертности. По данным разных авторов, частота синдрома ЗВУР плода составляет от 12 до 36 % [31-33]. Исследования Дементьевой Г.М. (1981) выявили, что новорожденные с ЗВУР составляют среди всех новорожденных с низкой массой тела при рождении (менее 2500 г) - 30,1 %, а в общей популяции — 67,4 на 1000 родившихся живыми в срок и 179,5 на 1000 родившихся преждевременно [34].

Дети, родившиеся с малой массой тела, умирают в 25–30 раз чаще, чем дети с нормальной массой тела, и составляют от 55 до 65% от числа умерших на первом году жизни [35-37].

В структуре заболеваемости и смертности новорожденных, первое место продолжают занимать недоношенные дети, перинатальная смертность которых составляет около 90,0%. Прежде всего, это относится к детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела [38-40].

Проблема преждевременных родов и выхаживания детей с задержкой внутриутробного развития в Казахстане стала более острой в связи с введением новых правил регистрации новорожденных с 22 недель гестации (приказ № 498 от 7 июля 2010 года). С первого января 2008 года Республика Казахстан официально перешла на международные стандарты критериев живорождения детей, рекомендованных ВОЗ [41]. Это привело к росту перинатальной заболеваемости и увеличению числа детей, имеющих тяжелые неврологические исходы [42-44]. Имеется прямая связь неблагоприятного соматического, неврологического и функционального исхода у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела с критическими состояниями раннего неонатального периода, специфической соматической патологией [45,46].

Под задержкой внутриутробного развития понимают хроническое расстройство питания плода, проявляющееся снижением антропометрических показателей по сравнению с должными для данного гестационного возраста ребенка. Все эти состояния приводят к высокому риску развития неврологических нарушений, задержке интеллектуального развития. Чем раньше плод начинает испытывать неблагоприятные воздействия, тем в большей степени происходит отставание плода в развитии, не только по антропометрическим показателям, но и по морфофункциональным аспектам развития [47].

По данным литературы, хроническая урогенитальная инфекция матери является достаточно частой причиной задержки развития плода. Инфекционно-воспалительные заболевания беременной женщины приводят к развитию фетоплацентарной недостаточности, проявляющейся нарушением маточно-плацентарного и плодового кровотока, что, в свою очередь, ведет к недостаточному снабжению плода кислородом, энергетическими и пластическими веществами, нарушению нормального гомеостаза. В генезе ЗВУР имеет значение и непосредственное цитопатическое воздействие возбудителей перинатально значимых инфекций [48-50].

В настоящее время нет определенной тактики ведения беременности и родов у данной группы пациентов. Кривые скорости кровотока в артерии

пуповины плода несут информацию непосредственно о состоянии сосудистой резистентности плаценты, что имеет большое значение в адекватной оксигенации и трофике плода [51]. Многообразии причин и влиянии их на плод на разных сроках внутриутробного периода обуславливают гетерогенность патогенеза ЗВУР плода [52]. Гемодинамические изменения в системе мать-плацента-плод являются ведущим патогенетическим механизмом нарушений состояния и развития плода при различных осложнениях беременности [53,54].

Следует подчеркнуть, что задержка внутриутробного развития плода любой этиологии всегда сопровождается теми или иными изменениями в плаценте и является несомненным свидетельством наличия плацентарной недостаточности [55]. Поэтому диагностировать ХПН при ретардации плода несложно, гораздо труднее выявить начальные ее проявления, когда недостаточность плаценты реализуется только на уровне расстройств метаболизма в организмах матери и плода [56]. Высокоинформативным методом для определения нарушений кровотока в настоящее время является ультразвуковая доплерометрия в системе «мать — плацента — плод». Крайне неблагоприятный признак для плода — появление критических показателей плодово-плацентарного кровотока. По данным Khalil A. A. et al. (2015), Слюсарь Т. И. и др. (2015), при выраженной внутриутробной гипоксии кровотоков в фазу диастолы прекращается или приобретает обратное направление [57,58]. В подобной ситуации, по данным Стрижакова А.Н. с соавт. (2012), в 70% случаев смерть плода наступает в течение 4–5 дней [59]. Прогноз для плода тем неблагоприятнее, чем в более ранние сроки беременности обнаруживается нарушение плодово-плацентарного кровотока. При подозрении на синдром ЗВУР обязательным является определение кровотока в средней мозговой артерии плода. Любые нарушения кровотока в артерии пуповины плода приводят к развитию ЗВУР плода [60]. По данным литературы, более половины всех беременных с задержкой внутриутробного развития плода (61%) родоразрешены посредством кесарева сечения [61]. Основными показаниями к оперативному родоразрешению являлись декомпенсация и отсутствие эффекта от консервативного лечения хронической фетоплацентарной недостаточности [62]. При рождении путем операции кесарева сечения, срок беременности и масса новорожденных были достоверно меньше, чем при родоразрешении через естественные родовые пути. Более низкая оценка новорожденных со ЗВУР по шкале Апгар при оперативном родоразрешении свидетельствует в пользу правильности выбора метода родоразрешения [63].

Согласно клиническому протоколу (№ 6 от 04.05.2014г.), маловесный ребенок – это новорожденный ребенок с массой тела менее 2500 г. К этой категории новорожденных относятся:

- новорожденные с малой массой тела – менее 2500 г (2499- 1500 гр);
- новорожденные с очень малой массой тела – менее 1500 г (1499-1000 гр);
- младенцы с чрезвычайно малой массой тела при рождении – менее 1000 гр. (999-500 гр.) [64].

По отношению к гестационному возрасту, среди маловесных детей различаются недоношенные и доношенные дети.

Недоношенный ребенок – младенец, родившийся с 22 до 37 недель гестации.

Доношенный новорожденный с задержкой внутриутробного развития – ребенок, родившийся со сроком гестации более 37 недель с показателями физического развития, меньшими для данного гестационного возраста (<10 перцентили по перцентильным таблицам).

Недоношенный новорожденный с задержкой внутриутробного развития (недоношенный ребенок, маловесный к сроку гестации)– младенец, родившийся со сроком гестации менее 37 недель с показателями физического развития, меньшими для данного гестационного возраста (< 10 перцентили по перцентильным таблицам).

Таким образом, существуют 2 категории маловесных детей:

1) маловесные дети, родившиеся до 37 недели беременности с весом менее 2500 гр.;

2) маловесные дети, родившиеся после 37 недель беременности с весом менее 2500 гр. [65].

По оценкам ЮНИСЕФ, в мире в общей сложности 15% детей имеют при рождении низкий вес, несоответствующий к сроку гестации [66]. Согласно данным Carmony J. В. и др. (2013), 32,4 млн. детей были отнесены к группе малых к сроку гестации по показателям при рождении в странах с низким и средним уровнем доходов, что соответствует 27% всех живых рождений [67]. Полученные при помощи вычислений показатели встречаемости детей с задержкой внутриутробного развития достигают максимальных значений в Южной Азии и Африке. В Индии зарегистрировано самое большое количество рождений детей с ЗВУР (12,8 млн. в 2010 г.), как из-за большого общего количества рождений в целом, так и высокой доли маловесных к сроку гестации детей (46,9%). Встречаемость рождений детей с низким гестационным возрастом примерно в два раза больше встречаемости рождений детей с низким весом [68].

Показатели выживаемости и смертности маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных зависят не только от их веса и гестационного возраста, но и от пола, рождения близнецов, применения дородовых кортикостероидов, а также тяжести дыхательных расстройств в динамике и индекса оксигенации [69-71]. По мнению Tyson J.E. (2003), прогноз исходов у новорожденных со сроком гестации менее 28 недель является наиболее точным при использовании 5 факторов – гестационного возраста, веса, пола, дородового применения кортикостероидов, одноплодной или многоплодной беременности, чем при использовании одного только гестационного возраста [72]. Авторы доказали, что даже среди младенцев, рожденных на сроке 24 недели и ранее, с весом  $\leq 600$  гр, результаты значительно отличаются.

Маловесные дети имеют целый ряд анатомо-физиологических особенностей, которые, наряду с патологическими состояниями, не могут не

отразиться на особенностях их физического и морфофункционального развития. Физическое развитие недоношенного ребенка нельзя оценивать по критериям их доношенных сверстников, поскольку это всегда будет приводить к занижению его параметров и искусственному утяжелению состояния ребенка. В мировой педиатрии уже накоплен достаточный опыт оценки роста и развития детей, родившихся преждевременно.

Современные кривые роста Фентона (2013) могут быть использованы для мониторинга роста плода и маловесного ребенка [73]. Для оценки физического развития маловесных детей целесообразно использовать диаграммы, позволяющие оценивать основные антропометрические параметры (массу, длину тела, окружность головы). Для маловесных новорожденных до 50 недели постконцептуального возраста целесообразно пользоваться диаграммой Фентона. Оценка физической и нейромышечной зрелости к сроку гестации у маловесных детей проводится с помощью шкалы Болларда [74].

Для маловесных детей характерны не только снижение массы и других параметров тела, но и ряд морфологических, физиологических, метаболических особенностей, а также особенностей неврологического, соматического и иммунного статуса. В силу незрелости иммунной системы, эти дети представляют группу высокого риска реализации перинатальных инфекций и их осложнений.

Дети с малой массой тела при рождении имеют высокий риск развития геморрагической болезни новорожденных в силу выраженного дефицита витамина К<sub>1</sub> и особенностей системы гемостаза в целом [75]. При сочетании недоношенности и задержки внутриутробного развития, усугубляется дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Для маловесных детей характерна гипокоагуляционная направленность плазменно-коагуляционного звена гемостаза на фоне повышения внутрисосудистого свертывания крови и активности фибринолиза. Перечисленные факторы обуславливают высокую предрасположенность к развитию геморрагических осложнений, нередко являющихся причиной летальных исходов [76].

Таким образом, частота рождения маловесных детей в мире и в нашей республике не имеет тенденции к снижению. Маловесные дети составляют группу высокого риска по перинатальной заболеваемости и смертности. В этой связи, проблема рождения и выхаживания маловесных детей остается актуальной. Учитывая высокий риск возникновения инфекционных заболеваний и их осложнений, маловесные дети требуют особого ухода и внимания, как со стороны медицинского персонала, так и со стороны родителей.

## **1.2 Спектр инфекционных заболеваний у маловесных новорожденных детей**

В последнее десятилетие в мировой неонатальной практике наметилась тенденция к снижению показателей младенческой смертности. Благодаря совершенствованию методов выхаживания, развитию реанимационной службы

и интенсивной терапии в перинатальной медицине с использованием инновационных перинатальных технологий, значительно снизилась младенческая и неонатальная смертность, в том числе в группе глубоко недоношенных детей, в основном за счет снижения летальности от респираторных расстройств и асфиксии при рождении (в 3,2 и 3,8 раза соответственно). Эти мероприятия позволили повысить процент выживаемости недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Вместе с тем, в структуре неонатальной смертности остается высоким удельный вес инфекционного фактора, несмотря на внедрение высокоэффективных технологий для диагностики и выхаживания маловесных детей [77-79].

Инфекционная патология плода и новорожденного является одной из ведущих медико-социальных проблем современного акушерства и перинатологии. Течение беременности у женщин с преждевременными родами осложняется инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы, развитием хориоамнионита [80,81].

Установлено, что одной из причин плацентарной недостаточности, невынашивания и рождения детей с малым весом являются внутриутробные инфекции [82-84]. При ВУИ мертворождаемость достигает 14,9-16,8%, а ранняя неонатальная заболеваемость колеблется от 5,3 до 27,4% [85]. У маловесных детей чаще отмечаются инфекционные заболевания, нежели чем у детей с нормальной массой тела при рождении. Вместе с тем, данные о прямом влиянии бактериальных и вирусных инфекций на рождение маловесных детей весьма противоречивы. Это связано с трудностями лабораторного подтверждения диагноза внутриутробной инфекции у новорожденных детей, далеко не всегда однозначной и корректной трактовкой результатов проведенных исследований [86].

В исследованиях Vrachnis N. et al. (2010) и Kirchner L. et al. (2007) было выявлено, что возбудителями инфекций перинатального периода являются хламидии, стафилококки, стрептококки, листерии, трепонемы, токсоплазмы, грибы рода *Candida*, вирусы краснухи, простого герпеса, цитомегаловирус [87,88].

По данным Башмаковой М. А. (2010), риск передачи плоду хламидий составляет 50–70 %, стрептококков группы В - 37 %, парвовируса В19 - 50 %, вирусов цитомегалии и герпеса — 30–50 % при первичной инфекции во время беременности [89]. Авторы в исследованиях указывают, что почти все инфекции у беременных женщин протекают бессимптомно [90,91].

Во время беременности могут проявляться неблагоприятные последствия перинатальных инфекций: задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды, врожденные пороки развития, перинатальные потери, острые и персистирующие инфекции у новорожденного, бессимптомные инфекции с поздними клиническими проявлениями [92,93].

Одной из целей патоморфологического исследования плаценты является своевременная регистрация патологических изменений, определяющих звенья

патогенеза нарушений функционирования системы мать–плацента–плод и ряда заболеваний новорожденных [94]. В зависимости от локализации инфекционно-воспалительного процесса в последе, различают плацентит (воспаление в плаценте); фуникулит (воспаление в пуповине); мембранит (воспаление в плодных оболочках). Если в патологический процесс вовлекаются все три слоя (амнион, гладкий хорион и децидуальный слой), то этот процесс называется мембранитом [95]. В зависимости от того, в каком слое происходят патологические изменения, различают париетальный децидуит, хориоамнионит, хориодецидуит и амнионит. При этом отмечаются воспалительная инфильтрация, отек, разрыхление, расплавление соединительной ткани, дистрофия, некроз амниального эпителия. Перечисленные состояния в 62–100 % случаев приводят к преждевременному разрыву плодного пузыря, и, излитию околоплодных вод [96,97].

Под хориоамнионитом понимают клинически выраженное инфицирование плодных оболочек и амниотической жидкости с гистологическими изменениями в плаценте. Данная патология встречается у 4 % беременных и сопровождается большим числом осложнений. Заражение плодных оболочек чаще всего происходит восходящим путем при преждевременном излитии околоплодных вод. Трансплацентарное заражение обычно приводит к преждевременным родам [98].

Хориоамнионит является полимикробным воспалительным процессом. Клинически хориоамниониты встречаются в 1-2% срочных родов и в 5- 10% преждевременных родов; гистологически хориоамниониты выявляются чаще - почти в 20% срочных родов и в 50% случаев преждевременных родов [99]. Как показано в исследованиях Tita A. et al. (2010), Lee J. et al. (2011), Bersani I. et al. (2012), восходящая инфекция в первую очередь проявляется хориоамнионитом. Хориоамнионит тяжелой степени был обнаружен в 74% случаев преждевременных и в 15 % случаев своевременных родов [100-102]. Среди них наиболее важную роль играют различные условно-патогенные микроорганизмы [103]. В большинстве случаев обнаруживаются 2 патогена, также инфекция может быть вызвана вирусной и, в редких случаях, грибковым агентом [104]. По данным Czikk M. (2011), в амниотической жидкости выявляются *Mycoplasma Hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, возбудители хламидиоза, гонококков, трихомонады, анаэробные грамотрицательные бациллы, такие как *Bacteroides* и *Gardnerella* влагалищной, кишечной палочки, а также анаэробные стрептококки и стрептококки группы В [105].

Поздняя воспалительная инфильтрация распространяется на хориальную пластинку, возникают эндovasкулиты крупных сосудов хориальной пластинки, пупочного канатика и лейкоцитарная инфильтрация вартонова студня — развивается фуникулит [106].

Первоначально изменения наблюдаются со стороны сосудов децидуальной оболочки с формированием васкулита и дистрофических изменений стенок. В случае распространения возбудителя в интервиллезное пространство развивается виллизит, который может быть очаговым с поражением отдельных

изолированных ворсин или диссеминированным [107]. Помимо этого, при гематогенной инфекции последа происходит поражение сосудов материнской и плодовой частей плаценты с редукцией кровообращения, а также экстраплацентарных оболочек [108].

По данным Артымук Н. В. с соавт. (2016), распространенное поражение сосудистого русла (включая сосуды стволовых и терминальных ворсин) сопровождается развитием вторичных изменений в виде массивных отложений фибриноида, что приводит к склеиванию ворсин в конгломераты. Отмечается также возникновение инфарктов и кальцификатов в различных участках плацентарного диска [109].

Неонатальные осложнения, связанные с хориоамнионитом, включают в себя ранний неонатальный сепсис, пневмонию, менингит, астму, детский церебральный паралич, внутрижелудочковое кровоизлияние, и перивентрикулярную лейкомаляцию [110-112].

В настоящее время спектр и характер инфекционных заболеваний изменился в сторону существенного увеличения доли оппортунистических возбудителей, в структуре которых важное место принадлежит герпес-вирусам [113].

Врожденная цитомегаловирусная инфекция, являясь самой частой инфекционной фетопатией, представляет актуальную проблему из-за возможности реализации тяжелого генерализованного процесса, врожденных пороков развития и потенциального риска формирования хронической патологии [114]. Маловесные дети рассматриваются как иммунодефицитные дети. Они не имеют пассивно приобретенных материнских антител, поэтому относятся к группе высокого риска развития ЦМВИ [115].

Чаще всего, острая и подострая стадии инфекции проходят внутриутробно, и дети рождаются с проявлениями хронической ЦМВИ. По результатам исследований Cardenas и соавт. (2010), плацентиты при ЦМВИ в 67 % случаев характеризуются очаговым серозным базальным децидуитом и виллузитом. Виллузит сопровождается тромбозом, а в 17% случаев протекает с явлениями серозного васкулита [116].

При гистологическом анализе, в 55,6% случаев обнаруживаются признаки плацентита, при этом в 44,4% - отмечается виллузит в сочетании с поражением плодных оболочек [117].

Не все эти поражения однозначно связаны с ЦМВИ, они могут быть связаны и с другими возбудителями, которые легко присоединяются к врожденной ЦМВИ, поскольку эта инфекция обуславливает глубокое угнетение системы клеточного иммунитета. Иными словами, в возникновении и развитии многих нарушений у плода и ребенка, цитомегаловирусная инфекция играет непосредственную и опосредованную роль.

В литературе последних лет накапливается все больше сведений о значении герпетической инфекции в патологии плода и ребенка. Герпесвирусная инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций. Внутриутробный и неонатальный герпес чаще вызывается ВПГ типа

2 (75% всех случаев), хотя оба типа возбудителя могут приводить к формированию схожей патологии плода и новорожденного. В исследованиях Tyson R. W. и соавт. (2008), ВПГ-инфицирование в 100% случаев сопровождается очагами серозного воспаления в плаценте [118]. При этом в хориальной пластинке, амнионе, экстраплацентарных оболочках и ворсинчатом хорионе отмечается гиперхроматоз ядер клеток эпителия терминальных ворсин, в 12 % случаев наблюдается их распад. В исследованиях Перетятко Л. П. с соавт. (2016) и Scott G. M. и соавт. (2012), в элементах трофобласта, эндотелии сосудов и в базальной пластинке выявлены участки фибриноидного некроза [119,120].

Одной из серьезных медико-социальных проблем является урогенитальный хламидиоз. У беременных женщин, инфицированных хламидиями, чаще, чем в популяции, наблюдаются самопроизвольные выкидыши (10–12%), несвоевременное излитие околоплодных вод (20–27%), преждевременные роды (10–15 %) и рождение детей с низкой массой тела. Peretyatko O. V. и соавт. (2013) указывают, что у женщин с хламидиозом происходит увеличение массы плацент на 26 %, плацентарно-плодового коэффициента — на 23,9 % [121].

Таким образом, перинатальные инфекции отличаются полиморфизмом клинических проявлений. В этой связи особенно актуальной становится проблема перинатальной патологии матери и ребенка.

Особенностями современного течения перинатальных инфекций являются частые ассоциации вирусно-вирусных, вирусно-бактериальных и вирусно-бактериально-грибковых агентов, что значительно затрудняет диагностику инфекции у плода и новорожденного ребенка [122].

Среди инфекционных заболеваний у маловесных новорожденных, наиболее часто отмечается пневмония. Заболеваемость сепсисом составляет около 1% у недоношенных детей (16% – у детей с массой при рождении менее 1500 гр., в том числе 10% – с массой 1200–1500 гр., 33% – с весом 500–750 гр.) [123]. Летальность при сепсисе у маловесных новорожденных не имеет тенденции к снижению, и, остается высокой, занимая первое место в структуре причин смертности, достигая до 30—40% [124]. Высокая летальность ассоциируется, прежде всего, с ранним гестационным возрастом, иммунологической незрелостью [125].

Сепсис – тяжелое микробно-воспалительное заболевание с развитием вторичных очагов воспаления в различных органах, в том числе некротического энтероколита.

К факторам риска развития раннего неонатального сепсиса относятся преждевременный разрыв околоплодных оболочек, длительность безводного промежутка более 12 часов, повышение температуры тела и наличие очагов инфекции у матери в родах и в раннем послеродовом периоде, хориоамнионит [126].

Широкое применение антибиотиков у маловесных детей, формирующее штаммы с множественной лекарственной устойчивостью, также является одним

из факторов риска реализации перинатальных инфекций, на фоне физиологического иммунодефицита у плода и новорожденного ребенка с низкой массой тела [127].

Ранняя диагностика сепсиса имеет решающее значение для проведения успешной терапии новорожденных. По данным Jinka D. R. et al. (2017) и Kumar A. et al. (2016), применение эффективной антибиотикотерапии в течение первого часа после развития гипотензии при сепсисе связано с выживаемостью в 79,9% случаев. Каждый час задержки такой терапии в течение первых 6 часов снижает выживаемость на 7,6% [128,129]. Согласно статистическому анализу, именно время начала эффективной антибиотикотерапии – самый сильный предиктор исходов [130].

Стрептококк группы В является наиболее частой причиной заболеваемости и смертности новорожденных детей от менингита, сепсиса и пневмонии. Регистрация и профилактика СГБ-инфекции у беременных и новорожденных проводится во многих странах (США, Канада, Австралия, Бельгия, Франция и др.), что позволило радикально снизить частоту заболеваемости и летальности от данной инфекции у новорожденных [131].

На сегодняшний день в Казахстане, в антенатальном и интранатальном периодах обследование беременных женщин и родильниц на бета-гемолитический стрептококк не проводится. Однако для профилактики неонатального сепсиса рутинно назначают антибиотикопрофилактику эритромицином при преждевременном разрыве плодных оболочек и ампициллином при дородовом разрыве плодных оболочек [132].

Некротический энтероколит проявляется у 2-5 % пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии новорожденных, в общем, этот диагноз встречается у 1-3 на 100 живорожденных. Частота НЭК отличается в разных странах. Так, в США встречается в 7-11% среди новорожденных с очень низкой массой тела; в Канаде - 5,1% среди новорожденных <33 нед. гестации, в Швеции - 5,8% среди новорожденных <27 нед. гестации, в Швейцарии 3-4% среди новорожденных <32 нед. гестации [133] (рисунок 2).

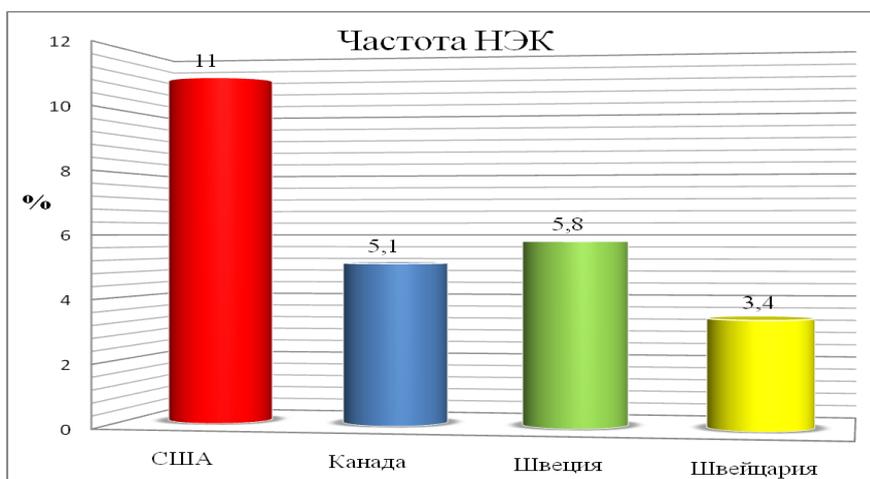


Рисунок 2 - Показатели частоты встречаемости НЭК

В целом, частота НЭК достигает до 10-20% среди новорожденных с очень низкой массой тела менее 1500 гр. [134]. В РК частота НЭК остается неизвестной в связи с тем, что это заболевание входит в общий показатель заболеваемости новорожденных.

Общепризнанным является факт того, что наиболее сложно некротизирующий энтероколит протекает у недоношенных новорожденных с экстремально и очень низкой массой тела при рождении. Наибольший процент летальности от этого заболевания отмечается среди детей с массой тела менее 1000 гр. [135]. При развитии терминальной стадии заболевания, по данным Pietz J. et al., (2007) летальность в этой группе достигает 54–60% даже в экономически развитых странах [136]. Установлено, что наиболее высокая смертность среди детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, т.е. среди тех, у которых развивается наиболее тяжелые формы НЭК, и, которых приходится оперировать [137]. Ранняя диагностика НЭК у данной категории пациентов необходима для профилактики осложнений [138]. В настоящее время большинство неонатологов признают целесообразность изучения и внедрения дополнительных методов ранней диагностики некротического энтероколита [139].

В исследованиях Linsell L. et al. (2016) показано, что как недоношенные дети, так и дети с задержкой внутриутробного развития имеют высокую склонность к развитию НЭК в силу морфологических особенностей ЖКТ и часто имеющегося место у этой группы детей дисбактериоза [140].

Таким образом, несмотря на проводимые профилактические мероприятия по НЭК, согласно современным клиническим рекомендациям, в том числе раннее энтеральное вскармливание грудным молоком, все же частота его не снижается, и, это заболевание остается одной из причин летальности маловесных детей. В этой связи актуальность для неонатологии представляет проблема поиска качественных доклинических маркеров активности кишечного воспаления [141].

Анатомо-физиологические особенности органов и систем маловесных детей таковы, что даже при развитии тяжелых форм бактериальных инфекций у маловесных детей, клинико-лабораторные симптомы могут быть минимальными и неспецифичными, что ведет к поздней диагностике и назначению этиотропного лечения [142,143]. С другой стороны, гипердиагностика бактериальных инфекций у таких детей является причиной необоснованного назначения антибактериальной терапии и полипрагмазии.

Анализ многочисленных литературных данных свидетельствует о том, что актуальность изучаемой проблемы в перинатологии обусловлена высокой частотой встречаемости беременных из группы высокого риска по рождению маловесных детей, распространенностью инфекционной заболеваемости среди маловесных новорожденных. Реализация инфекционных заболеваний бактериальной этиологии (пневмония, неонатальный сепсис, некротический энтероколит) представляет большую проблему в выживании маловесных

детей. В Казахстане в целом страдает этиологическая расшифровка бактериальных инфекций и ранняя (доклиническая) диагностика инфекционных заболеваний у новорожденных детей.

### **1.3 Современные методы лабораторной диагностики, принципы лечения и профилактики инфекционных заболеваний у маловесных новорожденных детей**

Достоверная клиническая диагностика инфекционных заболеваний у новорожденных практически невозможна без лабораторных тестов ввиду отсутствия четких клинических критериев. Современные принципы диагностики предполагают поэтапное обследование ребенка. На первом этапе на основе данных анамнестического и общеклинического обследования выявляется группа высокого риска по развитию ВУИ. На втором этапе проводят идентификацию патогенного агента при помощи современных лабораторных методов, а также оценку изменений иммунного статуса.

В зависимости от способов идентификации возбудителя, методы лабораторной диагностики могут быть разделены на две группы: прямые, позволяющие выявить возбудителя в биологических жидкостях или тканях, и непрямые, определяющие характер специфического иммунного ответа на воздействие антигенов инфекционной природы [144].

В последние годы для выделения патологических агентов получил широкое использование метод ДНК-диагностики. К основным достоинствам метода относят высокую чувствительность, видовую специфичность, высокую скорость получения результата, возможность одновременной диагностики разных возбудителей, а также детекцию не только острых, но и латентных хронических инфекций [145,146].

К непрямым относятся так называемые серологические методы, среди которых наиболее информативным является иммуноферментный метод определения специфических IgG и IgM антител.

Как отмечено выше, инфекционные заболевания, такие как сепсис, некротический энтероколит являются тяжелыми, способствующими летальности маловесных детей. Поэтому крайне необходима своевременная ранняя диагностика инфекционного процесса у новорожденного ребенка.

В первые часы и дни жизни тяжесть состояния глубоконедоношенного ребенка обусловлена дыхательными нарушениями, связанными с дефицитом сурфактанта и незрелостью легочной ткани [147]. В это время показатели периферической крови характеризуются физиологическим лейкоцитозом и нейтрофилезом, а рентгенологические изменения зачастую неспецифичны, малоинформативны, и представлены воздушной бронхограммой, усилением или нечеткостью сосудистого рисунка, периваскулярным отеком и др. [148,149]. В клинической практике всегда встает вопрос дифференциальной диагностики и прогнозирования инфекционных заболеваний, возникающих на фоне тяжелых респираторных нарушений. В этой связи крайне актуальным является поиск дополнительных лабораторных маркеров, свидетельствующих о

возможном развитии инфекционно-воспалительного процесса. В медицине постоянно идет поиск «новых» маркеров или оптимального их сочетания, подтверждающих развитие бактериальной инфекции. Новые и не до конца изученные диагностические факторы, маркеры инфекционного процесса и предикторы сепсиса, несомненно, представляют большой интерес в неонатологии.

Для диагностики воспалительной реакции у пациентов с сепсисом уже не одно десятилетие используют определение С-реактивного белка в крови. Являясь не идеальным маркером, в неонатологии СРБ не имеет диагностического значения, особенно в первые дни после рождения ребенка [150].

В настоящее время большое внимание ученых и клиницистов обращено на изучение прокальцитонина как маркера бактериальной инфекции. Прокальцитонин – традиционный маркер сепсиса, впервые был описан как сепсис-ассоциированный белок, концентрация которого увеличивается в крови на фоне тяжелой инфекции [151]. По данным публикаций последних лет, прокальцитонин все же является полезным маркером для диагностики сепсиса в сравнении с уровнем лейкоцитов и СРБ [152]. Биологическая роль ПКТ до настоящего времени окончательно не установлена, однако экспериментальные исследования позволяют предположить, что данный маркер играет роль в патогенезе сепсиса [153]. На ранних стадиях развития воспаления (24-48 ч), ПКТ может повышаться вне зависимости от наличия развития системной инфекции [154].

Доказано, что прокальцитонин является чувствительным маркером системной воспалительной реакции у новорожденных на 3-7-е сутки жизни, а после 14-го дня жизни отмечается увеличение диагностической значимости провоспалительных цитокинов [155]. Однако ПКТ может превосходить С-реактивный белок в определении и оценке тяжести инфекции, о чем свидетельствует опыт многих исследований. В проспективном исследовании, проведенном Bressan S. с соавт. (2010), была показана высокая ценность повышения уровня ПКТ для диагностики тяжелой бактериальной инфекции у детей от 7 дней до 3-х лет [156]. Незначительно большая ценность для диагностики бактериальных инфекций продемонстрирована в исследованиях Enguix A. et al (2001) и Велькова В. В. (2008) повышение уровня СРБ (более 40 мг/л): чувствительность 71,3%, а специфичность 81,2%. Авторы отметили, что в начале заболевания повышение уровня ПКТ более информативно, чем повышение СРБ [157,158].

Многие исследования посвящены изучению уровня ПКТ в крови для уточнения этиологии инфекционных заболеваний у детей. Эти работы основываются на том, что уровень прокальцитонина повышается при тяжелых бактериальных и грибковых инфекциях, тогда как при заболеваниях вирусной природы концентрация этого маркера, как правило, остается в пределах нормы. В целом установлено, что повышение уровня ПКТ в крови является важным показателем для дифференциальной диагностики между бактериальной и

вирусной инфекцией: чувствительность в отношении бактериальных инфекций составила 65,5%, а специфичность - 94,3% (при оптимальном пороговом значении-0,53 нг/мл). Диагностическая точность СРБ в этой ситуации была достоверно ниже (чувствительность 63,5%, специфичность 84,2%) [159,160].

В исследованиях Мельничук О. С. и др. (2016), определялись ПКТ и С-реактивный белок в крови у новорожденных разного возраста [161]. У 25 детей с пренатальной бактериальной инфекцией в первый день жизни были значительно повышены, как средний уровень ПКТ ( $162 \pm 32$  нг/мл), так и уровень СРБ ( $84,7 \pm 12,4$  мг/л). В то время как у 32 новорожденных без признаков инфекции, уровень ПКТ был достоверно ниже ( $3,82 \pm 0,7$  нг/мл), а уровень СРБ у всех детей был в пределах нормы. Важно отметить, что уже через 5 дней на фоне антибактериальной терапии, средний уровень ПКТ у больных с пренатальной инфекцией снизился в 81 раз ( $2,0 \pm 0,6$  нг/мл), тогда как уровень СРБ только в 5,5 раз ( $15,6 \pm 5$  мг/л). У 14 новорожденных с постнатальной инфекцией (на 4-28 день жизни) также наблюдалось существенное повышение в крови концентрации ПКТ ( $75,0 \pm 24$  нг/мл) и СРБ ( $66,0 \pm 15$  мг/л), тогда как у 17 здоровых детей этого же возраста значения ПКТ и СРБ были в пределах нормы (до 0,5 нг/мл и до 10 мг/л, соответственно) [162,163].

Очень интересными являются исследования Fukuzumi N. и соавт. (2016), поскольку они касаются недоношенных детей, родившихся с ОНМТ. Авторы считают, что причиной меньшей специфичности повышения ПКТ является то, что у всех недоношенных детей с очень низкой массой тела, уровень прокальцитонина в течение первой недели жизни был, как правило, выше 1 нг/мл (в отличие от доношенных новорожденных, у которых показатель обычно нормализуется уже к третьему дню), что на сегодняшний день не имеет однозначного объяснения [164].

Joram N. и соавт. (2011) провели определение ПКТ (при помощи полуколичественного экспресс-теста) и СРБ в пуповинной крови 197 новорожденных. Авторы установили высокую диагностическую ценность повышения уровня ПКТ (более 0,5 нг/мл) для ранней диагностики врожденной инфекции: чувствительность - 87,5%, специфичность - 98,7%, прогностическая значимость положительного - 98,7% и отрицательного - 87,5% результатов. При этом диагностическая ценность повышения уровня СРБ была существенно ниже (чувствительность 50%, специфичность 97%, прогностическая значимость положительного - 94% и отрицательного - 67% результатов) [165]. В результатах исследований Tam P. Y. I. et al. (2017) выдвинуто мнение об использовании повышенного уровня ПКТ более 2 нг/мл в качестве раннего диагностического критерия тяжелых форм ВУИ у новорожденных, начиная с первых суток жизни [166].

Необходимо отметить, что по данным Vouloumanou E. K. et al. (2011), ценность повышения уровня ПКТ для диагностики сепсиса у новорожденных меньше, чем у детей более старшего возраста [167]. По мнению Mussap M. et al.

(2013), мониторинг ПКТ может не отражать действительную тяжесть сепсиса и не прогнозировать его рецидивы [168].

Таким образом, в литературе имеются неоднозначные мнения по значимости прокальцитонина в диагностике сепсиса у маловесных детей, что требует дальнейшего изучения этой проблемы. Несмотря на большое число публикаций, посвященных диагностической значимости ПКТ при системных инфекциях, в том числе и у новорожденных, нет единого мнения о возможности использования этого показателя при диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний в первые дни жизни в связи с большим разбросом его контрольных диапазонов в данный возрастной период.

Многочисленные международные исследования, проведенные в период с 2007 по 2017 г. продемонстрировали, что пресепсин – это ранний маркер развития сепсиса, который:

1) со 100% надежностью, подтверждаемой гемокультурами, диагностирует сепсис до манифестации его клинических симптомов;

2) прогнозирует исходы терапии;

ПСП – это специфический фрагмент рецептора макрофагов CD14, который образуется при активации фагоцитоза инфицирующими бактериями и грибами. Протеиназы, образуемые фагоцитирующими макрофагами расщепляют рецептор CD14, при этом циркулирующие уровни ПСП отражают тяжесть фагоцитоза. Первоначальное название ПСП – sCD14-ST. Специальное исследование показало, что уровни ПСП резко возрастают до начала повышения концентраций ФНО-альфа, провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, ПКТ и С-реактивного белка [169].

Показано, что уровни ПСП начинали повышаться за 2 дня до клинической манифестации сепсиса, в то время, как концентрация ПКТ увеличилась только в день его манифестации [170]. Полагается, что пресепсин – это ранний индикатор бактериальной инфекции. Через 15 мин после взятия крови, измеренные уровни ПСП можно использовать, как указания для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии симптомов сепсиса. При мониторинге сепсиса ПСП, в отличие от других маркеров:

а) надежно отражает реальную динамику его тяжести;

б) быстро и адекватно изменяется в зависимости от эффективности терапии;

в) прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические характеристики сепсиса и уровни ПКТ временно угасают [171].

Таким образом, результаты международных исследований позволяют считать, что пресепсин, как весьма эффективный маркер, предназначенный для ранней диагностики и мониторинга системных инфекций, может найти свое широкое применение в рутинной практике лабораторной диагностики.

Однако работ, посвященных изучению уровня, динамики и значения прокальцитонина и пресепсина у новорожденных недостаточно и ясности в данном вопросе нет, что определяет необходимость дальнейших исследований. Комплексное динамическое исследование концентрации прокальцитонина в

сочетании с уровнями С-реактивного белка, пресепсина у маловесных детей как индикаторов развития сепсиса, представляет большой интерес, как в плане ранней диагностики, так и в оценке эффективности антибактериальной терапии.

В настоящее время отсутствуют критерии ранней диагностики некротического энтероколита у новорожденных. Общепринятые классификации НЭК недостаточно адаптированы к течению заболевания у глубоко недоношенных детей, так как при их разработке использовалось сочетание клинических и рентгенологических критериев диагностики у более зрелых новорожденных.

Учитывая ограниченность проведения инвазивных процедур у маловесных детей и трудности, связанных с техникой забора крови, использование неинвазивных экспресс-методов в ранней диагностике некротического энтероколита представило бы практический интерес.

Фекальный кальпротектин - маркер интестинального воспаления, экспрессируется в нейтрофилах и макрофагах, высвобождается из клеток во время их активации и гибели, и играет центральную роль в иммунном ответе, уровень в кале отражает миграцию лейкоцитов через стенку кишечника у детей с воспалительными заболеваниями кишечника [172].

«Превент ИД Кальдетект 50/200» представляет собой иммунологический экспресс-тест для определения в кале маркера воспаления кальпротектина. Тест позволяет с помощью двух пограничных значений 50 и 200 мг/г не только различить воспалительные ( $\geq 50$  мг/г) и невоспалительные заболевания ( $< 50$  мг/г), но также и индивидуальный контроль терапии НЭК.

Кальпротектин представляет собой гетеромерный белок, который находится, прежде всего, в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов. Молекула кальпротектина высвобождается при активировании нейтрофилов и играет центральную роль в иммунном ответе. Кальпротектин находят в сыворотке, биологическом материале или в кале, и, он служит ценным маркером воспаления. Данный маркер выделяется в просвет кишечника, как суррогат нейтрофилов, и признан, как маркер воспалительных заболеваний кишечника [173].

В публикациях ученых Zhang M. (2016) и Pergialiotis V. et al. (2016) имеются работы по исследованию диагностического значения фекального кальпротектина в неинвазивной диагностике заболеваний кишечника у взрослых и у детей старшего возраста [174,175]. Определение ФК позволяет надежно идентифицировать заболевания органического и функционального происхождения. Также кальпротектин подходит для мониторинга активности воспалительного процесса, а также для прогноза рецидивов у детей [176].

«Превент ИД Гемо/Гапт Оккульт» является качественным иммунохроматографическим экспресс-тестом для определения скрытой человеческой крови в кале. HbHp - значительно стабильнее в желудочном соке, и, в экстрактах кала, чем свободный гемоглобин. В тесте «Превент ИД Гемо/Гапт Оккульт» используют уникальную комбинацию моноклональных и

поликлональных антител, которые точно определяют гемоглобин, а также комплекс гемоглобин/гаптоглобин в растворенной пробе кала. Есть исследования по изучению гемоглобин/гаптоглобинового комплекса в диагностике рака кишечника у взрослых [177].

Динамическое определение неинвазивных экспресс-тестов фекального кальпротектина и гемоглобин-гаптоглобинового комплекса у маловесных детей в комплексе с ранними маркерами инфекционного процесса значительно бы улучшило раннюю диагностику НЭК с своевременной коррекцией терапии.

Наряду с проблемой диагностики инфекционных заболеваний и их осложнений, до сих пор дискуссионными остаются вопросы лечения инфекционного процесса. Несмотря на большое количество исследований по различным аспектам проблемы внутриутробного и перинатального инфицирования, до настоящего времени не сформулированы достоверные критерии к показаниям этиотропной терапии. С одной стороны, известно, что даже мало- или бессимптомная бактериальная или вирусная инфекция у матери может привести к инфицированию, гибели и инвалидизации плода. С другой стороны, внутриутробная контаминация плода тем или иным возбудителем не означает однозначного и неизбежного развития специфической инфекции.

Лечение перинатальных инфекций сложное, длительное и не всегда успешное, что связано с присутствием ассоциированных инфекций, резистентностью к терапии. Оптимальным при хориоамнионите считается назначение антибактериальной терапии широкого спектра действия, с высоким индексом безопасности для беременной женщины и плода. Адекватное и своевременное назначение антибиотиков в значительной мере определяет эффективность терапии, и, соответственно, прогноз для новорожденного ребенка.

На сегодняшний день нет какого-либо одного универсального препарата или комбинации лекарственных средств, которых можно было бы одинаково эффективно использовать у любого новорожденного с сепсисом. Существуют лишь рекомендуемые схемы выбора антибактериальных препаратов. Эффективной считается антибактериальная терапия, при проведении которой в течение 48 часов достигается стабилизация состояния больного или даже некоторое улучшение. Согласно клиническому протоколу МЗ и СР РК «Бактериальный сепсис новорожденного» (протокол №10 от «4» июля 2014 года), предлагается программа эмпирической антибактериальной терапии, в которой препаратами выбора являются ампициллин в комбинации с гентамицином. Вопрос об использовании и целесообразности введения иммуноглобулинов в настоящее время остается спорным. Немаловажную роль играют обеспечение лечебно-охранительного режима с медикаментозным обезболиванием и ограничением инвазивных манипуляций, а также организация рационального вскармливания ребенка сцеженным грудным молоком с первых дней после рождения, при необходимости — частичное или полное парентеральное питание. В уходе за новорожденным ребенком,

несомненно, обязательное мытье рук с целью профилактики постнатального инфицирования.

В настоящее время в нашей республике широко проводится антенатальная и постнатальная профилактика РДС. Доказано, что антенатальная стероидная профилактика снижает риск развития не только синдрома дыхательных расстройств у новорожденных, но и ВЖК, НЭК у маловесных детей [178].

В силу чрезвычайной склонности к нарушениям системы гемостаза, маловесные дети нуждаются в профилактике геморрагического синдрома. Перенос витамина К через плаценту ограничен, поэтому его запасы в печени новорожденных, как и концентрация в крови пуповины, особенно у младенцев с малым весом, крайне низкие. У здоровых новорожденных, уровень витамин К-зависимых факторов свертывания крови в плазме крови составляет 30-60% от уровня взрослых. По данным Mihatsch W. A. et al. (2016), их концентрация постепенно увеличивается и достигает концентрации взрослых к 6 неделе жизни [179]. Практически у всех здоровых недоношенных новорожденных, отмечается крайний дефицит уровня прокоагулянтов, антикоагулянтов и плазминогена. Поскольку витамин К относится к группе жирорастворимых витаминов, всасывание его в кишечнике возможно только при наличии солей желчных кислот. Возможности депонирования витамина К в организме очень низкие, а период полураспада витамин К-зависимых факторов свертывания очень короткий. Вследствие всего вышеперечисленного, дефицит витамина К при недостаточном его поступлении развивается очень быстро, особенно у глубоконедоношенных детей [180].

Для новорожденного единственным источником витамина К является его экзогенное поступление с женским молоком, в виде лекарственного препарата. Факторами риска геморрагического синдрома являются: недоношенность, задержка внутриутробного развития [181]. При сочетании двух этих факторов, усугубляется дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания крови, что обуславливает высокую предрасположенность этой группы новорожденных к развитию геморрагического синдрома.

Таким образом, недоношенные дети в сочетании с задержкой внутриутробного развития, входящие в группу высокого риска возникновения неонатальной инфекции, в силу физиологических характеристик свертывающей системы и метаболизма витамина К, имеют высокую предрасположенность к развитию витамин К-дефицитного геморрагического синдрома. У недоношенных детей имеются свои особенности гемостаза в зависимости от гестационного возраста, характеризующиеся значительным размахом значений. Для них характерна гипокоагуляционная направленность плазменно-коагуляционного звена гемостаза на фоне повышения внутрисосудистого свертывания крови и активности фибринолиза. По мнению Hamrick H. J. et al. (2016), определение витамина К не представляет диагностической ценности вследствие его низкой концентрации у недоношенных новорожденных [182]. Факторами риска геморрагического синдрома являются экстренное оперативное родоразрешение недоношенных детей с ЗВУР в условиях

критического нарушения фетоплацентарного кровотока, применение антибиотиков широкого спектра действия с первых дней жизни у данной категории детей [183].

Для геморрагического синдрома у новорожденных характерно удлинение протромбинового времени на фоне нормального уровня тромбоцитов и фибриногена. Диагноз подтверждается нормализацией протромбинового времени и прекращением кровотечения после введения витамина К (Уровень доказательности А) [184].

Согласно клиническому протоколу РК «Геморрагическая болезнь новорожденных» (протокол № 10 от «4» июля 2014 года), всем новорожденным детям (доношенным и недоношенным) в течение первого часа после рождения однократно вводится витамин К.

Недавние эпидемиологические исследования содержат данные об эффективности различных путей введения и схем дозирования. Классическая геморрагическая болезнь новорожденных предотвращается внутримышечным применением витамина К, а также пероральным введением 1 мг препарата. У исключительно грудных детей, однократное введение витамина К при рождении также эффективно предотвращает (редко) позднюю форму ГБН, но одно пероральное введение не является достаточным. Van Winckel M. et al. (2009) в своих результатах исследований сделали заключение о том, что профилактика должна быть продолжена либо еженедельным введением 1 мг до 12 недель, либо повторением 2 мг на 1 и 4 недели [22, p.174]. Loughnan P. M. et al. (1996) сообщают, что наиболее эффективным является внутримышечное введение препарата недоношенным детям, чем внутривенное. Внутривенный витамин К<sub>1</sub> не следует использовать для долгосрочной профилактики [185]. Clarke P. et al. (2015) предлагают для недоношенных детей использовать витамин К в дозе 1 мг против 0,5 мг [186]. Шабалов В.П. (2009) рекомендует введение витамина К недоношенным детям повторно еженедельно в первые 4 недели жизни [187]. С учетом имеющихся противоречивых рекомендаций по проведенному обзору литературы, на наш взгляд возникла необходимость изучения эффективности повторного введения витамина К в профилактике геморрагического синдрома у маловесных к сроку гестации недоношенных детей с риском развития неонатальных инфекций.

Несмотря на современные методы лечения неонатального сепсиса, летальность от тяжелых бактериальных инфекций остается все еще высокой. Исход заболевания определяется многими факторами, важнейшими среди которых являются своевременная диагностика и раннее начало терапии (как этиотропной, так и патогенетической). Поэтому перспективы снижения летальности при неонатальных инфекциях связаны, прежде всего, с его ранней диагностикой, а также проведением терапии, основанной на принципах доказательной медицины. Поскольку этиологическая структура неонатальных инфекций в Казахстане полностью не изучена, этот факт ставит под сомнение безоговорочное введение существующих международных рекомендаций по антибактериальной терапии без собственных больших многоцентровых

исследований, особенно данных о резистентности выделенных штаммов к используемым антибиотикам.

Таким образом, своевременное комплексное обследование пациента различными методами дает возможность врачу получить более полную информацию о наличии инфекционного агента и развития инфекционного процесса. Это позволяет более точно ставить диагноз и назначать соответствующее этиопатогенетическое лечение с последующим его контролем.

## 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И ИХ МАТЕРЕЙ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Компонентами настоящего диссертационного исследования являлись:

1. Ретроспективное исследование «случай-контроль» для разработки прогноза факторов риска возникновения неонатальных инфекций с летальным исходом у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.
2. Проспективное когортное исследование для разработки эффективной системы мониторинга неонатальных инфекций и профилактики их осложнений у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

Нами проведен ретроспективный анализ 204 обменных карт беременных женщин, историй родов родильниц и истории развития недоношенных новорожденных, умерших в периоде новорожденности за период 2012-15г.г. Дети родились и находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГКП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии» (директор – Жакашева Э.К.).

Центр перинатологии и детской кардиохирургии города Алматы – родовспомогательное учреждение третьего уровня, где оказывается высокоспециализированная медицинская помощь новорожденным детям. Центр оснащен современными перинатальными технологиями для выхаживания маловесных детей. Новорожденные, родившиеся в тяжелом состоянии и маловесные дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела, после рождения сразу поступают в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, затем переводятся в отделение патологии новорожденных ЦП и ДКХ для дальнейшего выхаживания (рисунок 3).



Рисунок 3- Центр перинатологии и детской кардиохирургии (г. Алматы)

В проспективное исследование (2016 г.), одобренное Локальной Этической комиссией КазНМУ им. Асфендиярова от 29 октября 2015 года, (протокол № 8), на условиях добровольного информированного согласия матерей включены 95 недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, с массой тела при рождении от 500 до 2500 гр., длиной от 30 до 45 см, сроком

гестации от 24 до 35 недель. Набор клинического материала проводился в ЦП и ДКХ г. Алматы.

В таблице 1 представлена программа дизайна исследования.

Таблица 1 - Программа исследования

Задачи исследования	Объекты исследования	Методы исследования	Результаты
1	2	3	4
Проведение обзора литературы	База данных мета-анализов, систематических рандомизированных исследований, PubMed, Cochrain Data Base, MEDLINE и др.	Информационно-аналитический	Определение актуальности проблемы в мире, странах СНГ, Казахстане
Определение роли инфекционной заболеваемости в структуре причин смертности недоношенных новорожденных	Истории развития и протокола патологоанатомического исследования умерших новорожденных детей (62 -основная группа, 142 –группа сравнения)	Ретроспективное исследование «случай-контроль».	Установление структуры причин летальности недоношенных новорожденных
Комплексная оценка диагностической и прогностической значимости маркеров инфекционного процесса	95 недоношенных детей, маловесных к сроку гестации (64- основная группа, 31- контрольная группа)	Проспективное исследование. Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования ОАК, ИФА, ПЦР крови на ВУИ (ЦМВИ, ВПГ, токсоплазмоз, хламидиоз, микоплазмоз), б/х крови (билирубин, АЛТ, АСТ, сахар, СРБ, прокальцитонин, пресепсин), бак.посев крови, мочи, носоглотки, мокроты, ликвора (при поражении ЦНС), КОС газов крови, кровь на электролиты, коагулограмма, рентгенография органов грудной клетки, НСГ, ЭхоКГ	Установление диагностической и прогностической значимости пресепсина, прокальцитонина и СРБ в ранней диагностике неонатальных инфекций у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
Оценка значимости неинвазивных экспресс-тестов в ранней диагностике НЭК	115 недоношенных детей, маловесных к сроку гестации (95- основная группа, 20- контрольная группа)	Проспективное исследование. Все вышеперечисленные исследования + рентгенография органов брюшной полости (детям с НЭК) Определение ФК и НбНр экспресс-методом	Установление значимости неинвазивных тестов в ранней диагностике НЭК
Оценка эффективности витамина К <sub>1</sub> в профилактике геморрагического синдрома у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации	88 недоношенных детей, маловесных к сроку гестации (46-основная группа, 42- контрольная группа)	Проспективное исследование. Показатели коагулограммы (протромбиновый индекс, АПТВ, фибриноген)	Установление эффективности введения витамина К <sub>1</sub> в профилактике геморрагического синдрома у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации
Статистическая обработка полученных результатов исследования	Количественные данные 204 недоношенных детей (ретроспективное исследование) и 95 детей, маловесных к сроку гестации (проспективное исследование)	Программа Microsoft Excel 2013; IBM SPSS Statistics версии 23.	Результаты исследований оформлены в виде 5 глав собственных исследований

### Этапы исследования

*1 этап.* Изучение факторов риска неонатальной смертности недоношенных детей. Проведен ретроспективный анализ анамнеза, течения беременности, родов у матерей и анализ данных новорожденных (согласно критериям включения), умерших в неонатальном периоде (n=204) в ГКП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии» за период 2013-2015 гг.

Умершие новорожденные были разделены на 2 группы:

1 группа – (основная группа) -недоношенные дети, маловесные к сроку гестации - 62 новорожденных.

2 группа (группа сравнения) – недоношенные дети, соответствующие к сроку гестации– 142 новорожденных.

Изучение результатов патоморфологического исследования плаценты и вскрытия умерших маловесных новорожденных с тяжелым течением РДС (n=106), неонатальной инфекцией (n=75) и врожденными пороками развития (n=23).

*2 этап.* Изучение клинико-диагностического и прогностического значения ранних маркеров неонатальных инфекций у 95 маловесных новорожденных. На основании положительного теста ранних маркеров инфекции, были сформированы 2 группы.

В I группу вошли 64 (67,4%) маловесных детей в сочетании с ЗВУР (недоношенные дети, маловесные к сроку гестации) с положительными результатами ПКТ, ПС, СРБ в первые сутки после рождения;

Во II-ую группу включен 31 (32,6%) маловесный к сроку гестации недоношенный ребенок с отрицательными результатами маркеров в первые сутки после рождения (группа сравнения).

В дальнейшем в первые 72 часа жизни, результаты лабораторных исследований в двух группах детей (общий анализ крови, СРБ, прокальцитонин, пресепсин, ИФА и ПЦР), позволили подтвердить или исключить наличие инфекционного процесса в динамике.

Оценка значимости неинвазивных экспресс-тестов в ранней диагностике НЭК проводилась всем 95 недоношенным детям, маловесным к сроку гестации.

Контрольную группу составили 20 маловесных новорожденных аналогичного возраста и массы тела, родившихся в ЦП и ДКХ и находившихся в ОРИТн. Этим детям не проводилась экспресс-диагностика НЭК.

*3 этап.* Оценка эффективности применения витамина К<sub>1</sub> в профилактике геморрагического синдрома у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации. Маловесным новорожденным, пребывавшим в ОРИТн ЦП и ДКХ, мы вводили витамин К<sub>1</sub> в первые часы жизни после рождения в дозе 0,4 мг/кг внутримышечно, затем повторно еженедельно: на 7, 14, 21-й дни жизни в той же дозе. Эти дети составили основную группу (1-я группа – 46 детей). Маловесных новорожденных, родившихся в аналогичный период и пребывавших в ОРИТн ЦП и ДКХ, получавших витамин К<sub>1</sub> лишь однократно, мы включили в контрольную группу (2-я группа – 42 детей).

*Критерии включения:* недоношенные дети с ЗВУР, несоответствующие сроку гестации с массой тела при рождении 500-2500 гр, сроком гестации 24-36 недели.

*Критерии исключения:* в исследование не включены дети с массой и ростом, соответствующие к гестационному возрасту, маловесные родившиеся при доношенном сроке беременности.

Во всех случаях было получено информированное согласие от матерей на проведение обследования и лечение (№ 245 от 29.10.2015г.).

Все дети были обследованы после рождения в ОРИТн, согласно клиническим протоколам «Респираторный дистресс синдром», «Бактериальный сепсис новорожденного», «Крайняя незрелость», утвержденных Экспертной комиссией МЗ и СР РК (04 июля 2014г.). Статистически значимых различий по половому признаку не отмечалось.

Комплекс обследования детей включал:

1. анализ антенатальных и интранатальных факторов риска инфицирования;

2. анализ состояния здоровья маловесных детей при рождении, оценку физического развития с помощью кривой роста Фентона, оценку нервно-мышечной и физической зрелости по Ballard

3. оценку показателей периферической крови при рождении и в динамике с подсчетом нейтрофильного индекса интоксикации;

4. оценку результатов бактериологического исследования крови, мочи, носоглотки, мокроты, ликвора (при поражении ЦНС)

5. оценку результатов ИФА и ПЦР

6. комплексную оценку маркеров инфекционно-воспалительного процесса: СРБ, прокальцитонин, пресепсин при рождении и в динамике в периоде новорожденности;

7. оценку неинвазивных экспресс-методов диагностики НЭК всем недоношенным детям, маловесным к сроку гестации

8. оценку газов крови, электролитов, коагулограммы и сахара крови

9. оценку состояния органов грудной клетки (рентгенологическое исследование)

10. оценку состояния сердца, наличие фетальных коммуникаций (ЭхоКГ)

11. оценку функционального состояния головного мозга (НСГ), по показаниям - внутренних органов;

Параметры физического развития оценивались с помощью кривой роста Фентона. Оценка нервно-мышечной и физической зрелости проводилась по Ballard, сумма баллов должна соответствовать гестационному возрасту 22-28 недель. Соответственно полученным показателям проводился отбор групп с выделением детей, соответствующих гестационному возрасту и маленьких для гестационного возраста (ЗВУР).

Обследование по Ballard – это один из наиболее широко используемых тестов для определения гестационного возраста. Тест позволяет оценивать гестационный возраст с точностью до 2-х недель, как у здоровых, так и больных новорожденных.

Используют 6 критериев физической зрелости и 6 критериев неврологической зрелости. Критерии неврологической зрелости основаны на том, что пассивный мышечный тонус имеет большое значение для определения гестационного возраста, чем активный тонус. Тест мы проводили в возрасте 30-42 ч. в положении ребенка на спине.

Анализ заболеваемости проведен в соответствии с Международной номенклатурой и классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ-10) (2007г.).

Всем детям проводили общеклинические (общий анализ крови, общий анализ мочи), биохимические (общий белок, трансаминазы, С-реактивный белок, сахар крови) исследования, бактериологические исследования крови, мочи, носоглотки, мокроты, ликвора (при поражении ЦНС), кровь на электролиты, кислотно-основное состояние газов крови, коагулограмму в лаборатории Центра перинатологии и детской кардиохирургии. Показатели коагулограммы (протромбиновый индекс, активированное парциальное

тромбопластиновое время, фибриноген) рассчитывались на аппарате Sysmex SA-500 series (multifibren U, thromborel S, test thrombin reagent, pathromin SL).

Диагностика маркеров инфекционного процесса (пресепсин, прокальцитонин), а также ИФА и ПЦР-диагностика на ВУИ осуществлялись в лаборатории коллективного пользования НИИ им. Б. Атчабарова. Уровень пресепсина в сыворотке крови измерялся с помощью компактного автоматического анализатора PATHFAST (иммунохемилюминисцентный анализ). Концентрация прокальцитонина в крови определялась в цельной крови с использованием автоматического анализатора BRAHMS KRYPTOR Compact (Германия) методом PCT-Q (полукачественный иммунохроматографический экспресс-метод).

Верификация внутриутробной инфекции проводилась путем комплексного клиничко-лабораторного обследования маловесных новорожденных с использованием прямых (ПЦР) и непрямых (ИФА) методов диагностики. С помощью ИФА и ПЦР - диагностики выявлялись специфические антитела к антигенам Herpes virus, Cytomegalovirus, Chlamydia trachomatis, Toxoplasma gondii, Mycoplasma hominis и геномы данных возбудителей.

У всех детей исследовали сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест – системы «Вектор Бест» (г. Новосибирск). ПЦР проводилась в трех отдельных помещениях (зонах), согласно «Методическим рекомендациям по проведению работ в диагностических лабораториях, использующих метод полимеразной цепной реакции» и инструкции по применению ПЦР – тест - систем «АмплиСенс-1-FER». Взятие клинического материала производилось в пробирки с транспортной средой. Доставка клинических образцов осуществлялась в специальном контейнере с охлаждающими элементами. Для ранней диагностики НЭК применяли неинвазивный экспресс-метод - определение в кале фекального кальпротектина и гемоглобин-гаптоглобинового комплекса. Для определения ФК и HbHr использовали экспресс тесты «Кальдетект 50/200» и «Гемо/ГаптОккульт» (Preventis GmbH, Германия).

Всем недоношенным детям, маловесным к сроку гестации, проводили нейровизуализацию для выявления структурных изменений в головном мозге. Ультразвуковое исследование осуществлялось на приборе Fukuda Denshi UF-750 XT с частотой колебаний датчика 5 и 7,5 МГц. Рентгенография органов грудной клетки также проводилась всем пациентам с целью определения состояния органов дыхания и размеров сердца, для выявления РДС и другой патологии респираторной системы. Кардиальные нарушения оценивались с помощью ЭхоКГ. ЭхоКГ проводили для скрининга фетальных коммуникаций и исключения ВПС. Функциональное состояние внутренних органов, в том числе органов мочевой системы оценивалось по показаниям с помощью ультразвукового исследования брюшной полости и забрюшинного пространства. Детям с подозрением на НЭК производилось рентгенологическое исследование органов брюшной полости.

На рисунке 4 представлен дизайн исследования.

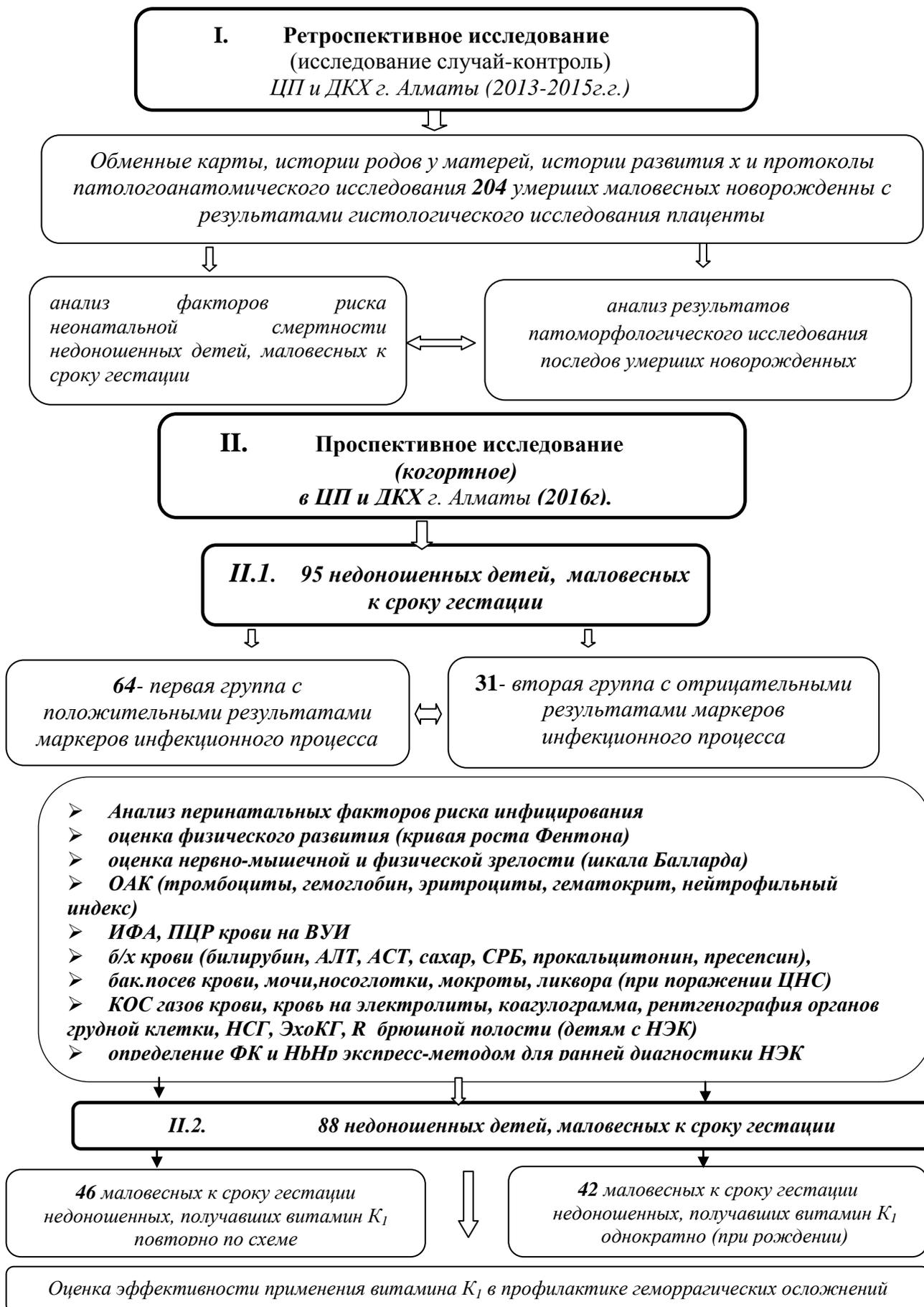


Рисунок 4 - Дизайн исследований

Источниками информации являлись «Обменная карта беременной» (ф-№113-у), «История родов» (ф-№96-у), «История развития новорожденного» (ф-№097-у), протоколы вскрытий умерших маловесных новорожденных детей.

Материалы были получены в РГКП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии» г. Алматы. Данные о наблюдаемых детях вносились в карты новорожденных. Разработана специальная карта для регистрации результатов клиничко-лабораторных и инструментальных исследований у маловесных новорожденных детей. Морфологическое исследование умерших детей проводилось в патологоанатомическом бюро г. Алматы (директор Алибеков Б.Д.).

#### **Статистические методы обработки полученных данных**

Статистическая обработка проведена на персональном компьютере Pentium IV в операционной системе Microsoft Excel 2013. Результаты научного исследования подвергнуты статистической обработке с помощью пакета программы IBM SPSS Statistics 23. Для описания нормально распределенных параметров, мы использовали среднюю арифметическую и стандартное отклонение среднего арифметического. Критерий Стьюдента использован для проверки гипотезы о различии средних для двух групп (основной и контрольной). Контролирование ошибки проводили сбором данных.

Использовались общепринятые методы вариационной статистики с вычислением средних величин ( $M$ ), ошибки средней для абсолютных и относительных величин ( $m$ ), показателя достоверности различий при сравнении между группами ( $p$ ).

Для выявления взаимосвязей применяли метод корреляционного анализа, включающий как оценку коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ), так и уровень его значимости ( $p$ ).

Для оценки информативности лабораторных тестов с позиций доказательной медицины были рассчитаны диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая значимость положительного (ПЗ+) и отрицательного (ПЗ-) результатов.

### 3 ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В СТРУКТУРЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведен ретроспективный анализ истории развития и протоколов патологоанатомического исследования умерших новорожденных детей в Центре перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы с результатами гистологического исследования плаценты за 2013-2015г.г.

Всего за 3 года умерло 223 новорожденных детей, что составило 0,9% от общего числа родившихся новорожденных.

Среди общего числа умерших новорожденных, доношенных детей с нормальным весом при рождении, составило 19 новорожденных (8,5%). Остальные умершие дети (204 детей) имели малую массу тела при рождении (2500 гр. и менее). Таким образом, подавляющее большинство умерших новорожденных (91,5%) являлись маловесными.

В структуре смертности недоношенных новорожденных, процент детей с задержкой внутриутробного развития составил 30,4%.

Для проведения ретроспективного аналитического исследования, были сформированы две группы:

1 группа – 62 новорожденных (недоношенные дети, маловесные к сроку гестации, то есть дети с признаками ЗВУР - основная группа);

2 группа (группа сравнения) – недоношенные дети, соответствующие к сроку гестации (без ЗВУР)– 142 новорожденных.

Нами проведен сравнительный анализ анамнестических данных, течения беременности и родов у матерей умерших новорожденных (таблица 2).

Таблица 2 - Сравнительный анализ анамнестических данных, течения беременности и родов у матерей умерших новорожденных

Факторы риска	1 группа (n-62)		2 группа (n-142)		P
	абс.	M±m%	абс.	M±m%	
1	2	3	4	5	6
Отягощенный акушерский анамнез	34	54,8±6,3	65	45,7±4,2	>0,05
Угроза прерывания беременности	27	43,5±6,3	60	42,2±5,9	>0,05
Обострение хронического пиелонефрита	18	29,0±5,8	25	17,6±3,2	>0,05
Многоводие	19	30,6±5,9	28	19,7±3,3	>0,05
Маловодие	6	9,7±3,8	18	12,7±2,8	>0,05
Анемия	9	14,5±4,5	25	17,6±3,2	>0,05
Хроническая инфекция	10	16,1±4,7	26	18,3±3,2	>0,05
Преэклампсия	16	25,8±5,6	28	19,7±3,3	>0,05
Соматические заболевания у матери	35	56,5±6,3	78	54,9±4,2	>0,05
Гестационный диабет	2	3,2±2,2	5	3,5±1,5	>0,05
Гипотиреоз	5	8,1±3,5	12	8,5±2,3	>0,05

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
Критическое нарушение кровотока в системе «мать — плацента — плод»	18	29,0±5,8	22	15,5±3,0	<0,05
Преждевременное излитие околоплодных вод	12	19,4±5,5	29	20,4±3,4	>0,05
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	9	14,5±4,5	16	11,3±2,7	>0,05
Экстренное кесарево сечения	19	30,6±5,9	24	16,9±3,1	<0,05
Примечание - p <0,05 - достоверность различий между показателями сравниваемых групп					

Из таблицы следует, что отягощенный акушерский анамнез отмечен у ½ матерей умерших новорожденных. Течение беременности у контингента женщин двух сравниваемых групп сопровождалось развитием таких патологических состояний без статистически значимых различий, как угроза прерывания (43,5±6,3% и 42,2±5,9%; соответственно), обострение хронического пиелонефрита (29,0±5,8% и 17,6±3,2%; соответственно), аномальное количество околоплодных вод в виде многоводия (30,6±5,9% и 19,7±3,3%; соответственно) и маловодия (9,7±3,8% и 12,7±2,8%; соответственно), анемия второй и третьей степени тяжести (14,5±4,5% и 17,6±3,2%; соответственно), хроническая инфекция, диагностированная во время беременности (16,1±4,7% и 18,3±3,2%; соответственно), преэклампсия (25,8±5,6% и 19,7±3,3%; соответственно).

Специфические IgG антитела верифицированы у 34,6% матерей, среди которых у 86,1% женщин IgG представлены ассоциацией 2-х (антиЦМВ, антиВПГ) и 3-х антител в виде сочетания герпесвирусных антител с антителами к урогенитальным инфекциям (*Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*). Средний уровень титров специфических Ig G у обследованных матерей превышал в 10 раз уровень оптической плотности критической величины с размахами от увеличения с 4-х до 22-х раз.

Таким образом, учитывая полученные нами результаты, можно сделать вывод, что особенностью этиологической структуры микрофлоры у женщин репродуктивного возраста в настоящее время являются различные ассоциации возбудителей - вирусно-бактериальные и вирусно-вирусные. Из литературы известно, что генитальная инфекция, вызываемая различными патогенными и условно-патогенными инфекционными агентами, является одной из основных причин осложненного течения беременности и родов [188].

Не было выявлено статистически значимых различий и по частоте соматической (заболевания ССС, хронические заболевания органов дыхания, ЖКТ, мочевой системы) и эндокринной (сахарный диабет, гипотиреоз) патологии у матерей двух групп.

Критическое нарушение кровотока третьей степени по данным УЗ-доплерометрии в системе «мать — плацента — плод» достоверно чаще

регистрировалось в группе матерей, родивших детей с ЗВУР, нежели у матерей второй группы ( $29,0 \pm 5,8\%$  и  $15,5 \pm 3,0\%$ ; соответственно;  $p < 0,05$ ).

Осложненное течение родов имело место у родильниц двух групп без достоверных различий. Так, преждевременное излитие околоплодных вод ( $19,4 \pm 5,5\%$  и  $20,4 \pm 3,4\%$ ; соответственно), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты ( $14,5 \pm 4,5\%$  и  $11,3 \pm 2,7\%$ ; соответственно) встречались у матерей, родивших детей, как с ЗВУР, так и без ЗВУР, почти в одинаковом проценте случаев. Необходимо отметить, что в большинстве случаев ( $86,5\%$ ) отмечались различные сочетания перечисленных патологических состояний.

Оперативное родоразрешение в связи с критическим нарушением фетоплацентарного кровотока, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты достоверно чаще производилось в первой группе женщин по сравнению со второй группой ( $30,6 \pm 5,9\%$  и  $16,9 \pm 3,1\%$ ; соответственно;  $p < 0,05$ ).

Аntenатальная профилактика РДС проведена у  $29,9\%$  беременных женщин, чаще во второй группе.

Шестеро беременностей были многоплодными, среди которых 4 - в первой группе, 2 - во второй группе.

Таким образом, факторами риска преждевременного рождения детей с ЗВУР оперативным путем, по результатам проведенного анализа, является осложненное течение беременности в виде критического нарушения фетоплацентарного кровотока, свидетельствующее о тяжелой внутриутробной гипоксии плода.

Состояние большинства ( $73,3\%$ ) новорожденных двух сравниваемых групп при рождении было тяжелым и оценивалось по шкале Апгар на 5-й минуте -5 баллов и ниже, что свидетельствовало об острой гипоксии. Высокая частота вышеотмеченных угрожающих патологических состояний во время беременности и родов у женщин в сочетании с преэклампсией явилась причиной острой гипоксии на фоне хронической гипоксии плода, приведших к крайне тяжелому состоянию новорожденных, особенно первой группы (таблица 3).

Таблица 3 - Оценка состояния умерших новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 минуте

Оценка (в баллах)	1 группа (n-62)		2 группа (n-142)		P
	abc	M±m%	abc	M±m%	
1	2	3	4	5	6
1-3	29	46,8±6,3	40	28,2±3,8	<0,05
500-999 гр	22	75,9±7,9	12	30,0±7,2	<0,001
1000-1499 гр	6	20,7±7,5	20	50,0±7,9	<0,02
1500-2499 гр	1	3,4±3,4	8	20,0±6,3	<0,05
4-5	17	27,4±5,7	62	43,7±4,2	<0,05

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
500-999 гр	12	70,6±11,0	22	35,5±4,2	<0,02
1000-1499 гр	5	29,4±11,0	34	54,8±6,3	<0,05
1500-2499 гр	0	-	6	9,7±3,7	
5 баллов и выше	16	25,8±5,6	40	28,2±3,8	>0,05
500-999 гр	7	43,8±12,4	26	65,0±7,5	>0,05
1000-1499 гр	9	56,3±12,4	14	35,0±7,5	>0,05
1500-2499 гр	0		0		
Примечание - p <0,05; p <0,02; p<0,001 - достоверность различий между показателями сравниваемых групп					

Как показано в таблице, состояние 69 (33,8%) детей первой и второй группы было очень тяжелым и оценивалось по шкале Апгар на 1 и 5 минуте после рождения на 1-3 баллов, причем обнаружены статистически значимые различия в первой группе по сравнению со второй группой (46,8±6,3% против 28,2±3,8%; p<0,05). Большинство (65,4%) детей, родившихся с низкой оценкой по шкале Апгар имели экстремально низкую массу тела, среди которых достоверно чаще встречались дети первой группы (75,9±7,9% против 30,0±7,2%; p<0,001). В то время как новорожденные второй группы, родившиеся с низкой оценкой по шкале Апгар, статистически чаще были с большим весом (от 1000-1499гр, 1500-2499 гр.), чем дети первой группы (p<0,02; p<0,05; соответственно). На 4-5 баллов оценены 38,7% детей, при этом выявлены достоверные различия у недоношенных детей без ЗВУР по сравнению с недоношенными с ЗВУР (27,4±5,7% против 43,7±4,2%; p<0,05), особенно в группах детей с экстремально низкой (p<0,02) и очень низкой массой тела (p<0,05). Каждый четвертый ребенок родился с оценкой на 5 баллов и более – 27,4%, без статистически значимых различий в группах.

Большой части (79%) новорожденным, респираторная поддержка после рождения осуществлялась инвазивной ИВЛ, лишь 21% - неинвазивной ИВЛ (таблица 4).

Таблица 4 - Респираторная поддержка маловесных новорожденных

Вид ИВЛ	1 группа (n-62)		2 группа (n-142)		P
	abc	M±m%	abc	M±m%	
ИВЛ (инвазивная)	49	79,0±5,2	106	74,6±3,7	>0,05
500-999 гр	38	77,5±5,9	44	41,5±4,8	<0,001
1000-1499 гр	10	20,4±5,8	54	51,0±4,8	<0,001
1500-2499 гр	1	2,0±2,0	8	7,5±2,5	>0,05
ИВЛ (неинвазивная)	13	21,0±5,2	36	25,4±3,7	>0,05
500-999гр	4	30,8±12,8	16	44,4±8,3	>0,05
1000-1499 гр	9	69,2±12,8	14	38,9±8,1	<0,05
1500-2499 гр	0	0±0,02	6	16,7±6,2	<0,05

На инвазивной ИВЛ с рождения находились статистически чаще дети первой группы с экстремально низкой и очень низкой массой тела по сравнению с пациентами с аналогичным весом второй группы (77,5±5,9% против 41,5±4,8%;  $p < 0,001$  и 20,4±5,8% против 51,0±4,8%;  $p < 0,001$  соответственно).

Неинвазивная респираторная терапия проводилась достоверно чаще новорожденным с ЗВУР и с очень низкой массой тела по сравнению с новорожденными второй группы (69,2±12,8% против 38,9±8,1%;  $p < 0,05$ ), а также недоношенным детям, соответствующим к сроку гестации в сравнении с детьми, несоответствующим к сроку гестации (0±0,02% против 16,7±6,2%;  $p < 0,05$ ).

Всем этим детям, которые нуждались в респираторной поддержке, с первых минут жизни проводилась стартовая респираторная терапия с маневром «продленного вдоха» Т-коннектором для создания и поддержания непрерывного положительного давления в дыхательных путях. Неонатальная тактика при ведении новорожденного соответствовала клиническому протоколу МЗ и СР РК «РДС у новорожденного».

Распределение по весовой категории умерших маловесных новорожденных показано в таблице 5.

Таблица 5 - Распределение умерших новорожденных по весовой категории

Вес ребенка (гр.)	1 группа (n-62)		2 группа (n-142)		P
	абс.	M±m%	абс.	M±m%	
500-999	42	67,7±5,9	60	42,3±4,1	< 0,001
1000-1499	19	30,6 ±5,9	68	47,9±4,2	<0,05
1500-2499	1	1,6±1,6	14	9,8±2,5	< 0,02
Примечание - $p < 0,05$ ; $p < 0,02$ и $p < 0,001$ - достоверность различий между показателями сравниваемых групп					

Как показано в таблице, подавляющее большинство (92,7%) умерших новорожденных имело экстремально низкую (50%) и очень низкую массу тела при рождении (42,6%). Обнаружены статистически значимые различия по частоте критической низкой массы тела в сравниваемых группах, а именно дети первой группы достоверно чаще имели экстремально низкую массу тела при рождении (от 500-999гр.) – (67,7±5,9% и 42,3±4,1%; соответственно;  $p < 0,001$ ), в то время как дети второй группы – очень низкую (1000-1499гр.) и низкую массу тела (1500-2499 гр.) (30,6 ±5,9% и 47,9±4,2%;  $p < 0,05$ ; 1,6±1,6% и 9,8±2,5%; соответственно;  $p < 0,02$ ). Таким образом, высокие показатели летальности отмечаются именно в категории маловесных к сроку гестации детей с чрезвычайно низкой массой тела.

В зависимости от сроков гестации, новорожденные были распределены следующим образом (таблица 6).

Таблица 6 - Распределение умерших новорожденных в зависимости от сроков гестации

Сроки гестации (нед.)	1 группа (n-62)		2 группа (n-142)		p
	абс.	M±m%	абс.	M±m%	
24-26	16	25,8±5,6	18	12,7±2,8	<0,05
27-29	20	32,3±5,9	36	25,4±3,7	>0,05
30-33	16	25,8±5,6	40	28,2±3,8	>0,05
34-37	10	16,1±4,7	48	33,8±4,0	<0,02
Примечание - p<0,05 и p<0,02 - достоверность различий между показателями сравниваемых групп					

Из таблицы видно, что новорожденные первой группы достоверно чаще рождались при низких сроках гестации 24-26 недель (25,8±5,6% и 12,7±2,8%; соответственно; p<0,05). В то время, рождение детей второй группы статистически чаще отмечалось при сроке беременности 34-37 недель (16,1±4,7% и 33,8±4,0%; соответственно; p<0,02).

Постнатальную профилактику и лечение РДС экзогенным сурфактантом получили 44,1% детей. 25,8% новорожденным первой группы и 12,6% детям второй группы на вторые и третьи сутки жизни введен повторно экзогенный сурфактант в связи с отсутствием положительной динамики и нарастания оксигенозависимости.

В таблице 7 представлена структура летальности новорожденных в зависимости от времени (таблица 7).

Таблица 7 - Структура летальности маловесных новорожденных в зависимости от времени суток жизни

День жизни	1 группа (n-62)		2 группа (n-142)		P
	абс	M±m%	абс	M±m%	
0-3	26	41,9±6,3	20	14,0±2,9	<0,001
500-999 гр	22	84,6±7,1	12	60,0±10,9	>0,05
1000-1499 гр	3	11,5±6,3	6	30,0±14,5	>0,05
1500-2499 гр	1	3,8±5,1	2	10,0±9,5	>0,05
3-7	21	33,9±7,9	70	49,3±5,9	>0,05
500-999 гр	15	71,4±4,6	22	31,4±7,8	<0,001
1000-1499 гр	6	28,6±4,6	44	62,9±8,2	<0,001
1500-2499 гр	0		4	5,7±3,9	>0,05
7-28	15	24,2±7,9	52	36,6±5,7	>0,05
500-999 гр	5	33,3±3,9	26	50,0±9,8	>0,05
1000-1499 гр	10	66,6±3,9	18	34,6±9,3	<0,001
1500-2499 гр	0		8	15,4±7,0	>0,05
Примечание - p<0,001 - достоверность различий между показателями сравниваемых групп					

Из таблицы видно, что ранняя неонатальная смертность имела место в 75,8% случаев детей первой группы, во второй группе – 63,4%. Причем у

недоношенных детей первой группы, маловесных к сроку гестации, летальные исходы достоверно чаще отмечались в первые трое суток жизни ( $41,9 \pm 6,3\%$  и  $14,0 \pm 2,9\%$ ; соответственно;  $p < 0,001$ ). У новорожденных первой группы с экстремально низкой массой тела неблагоприятные исходы достоверно чаще отмечались в возрасте от 3-х до 7 суток жизни в сравнении с детьми второй группы ( $p < 0,001$ ), в то время как среди новорожденных второй группы летальные исходы в эти сроки статистически чаще отмечались в весовой категории от 1000-1499гр. ( $p < 0,001$ ). Показатель поздней неонатальной смертности не различался в сравниваемых группах, однако в этой категории статистически чаще было больше детей с очень низкой массой тела первой группы, чем второй группы ( $p < 0,001$ ).

Результаты патоморфологических исследований у умерших новорожденных представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Патоморфологические диагнозы у умерших новорожденных в зависимости от массы тела

Патоморфологические диагнозы	1 группа (n-62)		2 группа (n-142)		P
	Абс чис	M $\pm$ m%	Абс чис	M $\pm$ m%	
РДС 1 типа (СДР)	38	61,3 $\pm$ 6,2	68	47,9 $\pm$ 4,2	>0,05
500-999 гр	31	81,6 $\pm$ 6,3	38	55,9 $\pm$ 6,0	<0,02
1000-1499 гр	7	18,4 $\pm$ 6,3	30	44,1 $\pm$ 6,0	<0,02
1500-2499 гр	-		-		
Неонатальные инфекции:	23	37,1 $\pm$ 6,1	52	36,6 $\pm$ 4,0	>0,05
Ранняя (ВУС, ВУП)	10	43,5 $\pm$ 10,3	20	38,5 $\pm$ 6,7	>0,05
500-999 гр	4	40,0 $\pm$ 15,5	12	60,0 $\pm$ 6,8	>0,05
1000-1499 гр	6	60,0 $\pm$ 15,5	8	40,0 $\pm$ 6,8	>0,05
1500-2499 гр	-		-		
Поздняя (Сепсис, НЭЖ)	13	56,5 $\pm$ 10,3	32	61,5 $\pm$ 6,7	>0,05
500-999 гр	7	53,8 $\pm$ 13,8	10	31,3 $\pm$ 8,2	>0,05
1000-1499 гр	6	46,2 $\pm$ 13,8	22	68,7 $\pm$ 8,2	>0,05
1500-2499 гр	-		-		
ВПР и наследственные синдромы	1	1,6 $\pm$ 1,6	22	15,5 $\pm$ 3,0	<0,001
500-999 гр	-	-	-	-	
1000-1499 гр	0	0 $\pm$ 0,02	8	36,4 $\pm$ 10,3	<0,001
1500-2499 гр	1	100,0	14	63,6 $\pm$ 10,3	-
Примечание - $p < 0,02$ и $p < 0,001$ - достоверность различий между показателями сравниваемых групп					

У большинства (52%) новорожденных, родившихся при низких сроках гестации, как первой, так и второй группы отмечались дыхательные нарушения. РДС I типа как ведущий синдром у маловесных новорожденных статистически чаще встречался у детей первой группы с экстремально низкой массой тела ( $81,6 \pm 6,3\%$  против  $55,9 \pm 6,0\%$ ;  $p < 0,02$ ), и, у новорожденных второй группы с очень низкой массой тела ( $18,4 \pm 6,3\%$  против  $44,1 \pm 6,0\%$ ;  $p < 0,02$ ). Клинико-лабораторными методами у этих детей была диагностирована неонатальная инфекция на фоне тяжелой формы РДС. Однако неонатальная инфекция не нашла патоморфологического подтверждения.

Врожденные аномалии и наследственные синдромы достоверно чаще отмечались у детей второй группы с массой тела при рождении от 1000-1499 гр ( $p < 0,001$ ) по сравнению с первой группой.

Мы провели сравнительную оценку анамнестических данных у умерших недоношенных детей, маловесных к сроку гестации с верифицированной неонатальной инфекцией и с группой детей с тяжелой формы РДС I типа (таблица 9).

Таблица 9 - Анте- и интранатальные факторы риска инфицирования недоношенных детей, маловесных к сроку гестации

Факторы риска	Неонатальная инфекция (n=23)		РДС I типа (n=38)		P
	абс.	M±m%	абс.	M±m%	
Отягощенный акушерский анамнез у матери	17	73,9±9,2	18	47,4±8,1	<0,05
Угроза прерывания беременности	13	56,5±10,3	19	50,0±8,1	>0,05
Бактериурия	16	69,6±9,6	16	42,1±8,0	<0,05
Многоводие	10	43,5 ±10,3	7	18,4±6,3	<0,05
Преэклампсия	7	30,4±9,6	12	31,6±7,5	>0,05
Преждевременное излитие околоплодных вод	9	39,1±10,2	5	13,2 ±5,5	<0,05
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	5	21,7±8,6	11	28,9±7,4	>0,05
Оперативные роды	8	34,7±9,9	20	52,6±8,1	>0,05
Примечание - $p < 0,05$ - достоверность различий между показателями сравниваемых групп					

При сравнении анамнестических данных у матерей инфицированных детей и детей с РДС I типа, нами установлены статистически значимые различия по частоте отягощенного акушерского анамнеза ( $p < 0,05$ ), бактериурии ( $p < 0,05$ ), аномального количества околоплодных вод в виде многоводия ( $p < 0,05$ ), преждевременного (дородового) излития околоплодных вод более 18 часов ( $p < 0,05$ ).

Развитие тяжелой формы синдрома дыхательных расстройств у маловесных новорожденных, несмотря на введение экзогенного сурфактанта

после рождения, объясняется отсутствием и неполным проведением курса антенатальной профилактики РДС у большинства беременных женщин (68%). Доказано, что антенатальные стероиды уменьшают риск развития не только РДС, но и внутрижелудочковых кровоизлияний, некротического энтероколита и неонатальной смертности. Положительные эффекты антенатального использования стероидов опубликованы в базе данных библиотеки Кохрана и в ряде проведенных рандомизированных контролируемых исследований [189].

При гистологическом исследовании плаценты выявлены следующие изменения (таблица 10).

Таблица 10 - Структура изменений последа при макроскопическом и микроскопическом исследованиях в группах инфицированных недоношенных детей, маловесных к сроку гестации и детей с РДС I типа

Структура изменений	Неонатальная инфекция (n=23)	РДС I типа (n=38)	P
Аномалии отделения последа			
1	2	3	4
Приращение плаценты	4 (17,4±7,9)	6 (15,8±5,9)	>0,05
Патология пупочного канатика			
Гипоплазия пупочного канатика	6 (26,1±9,2)	8 (21,1±6,6)	>0,05
Расстройства маточно-плацентарного кровотока			
Тромбоз межворсинчатого пространства	3 (13,0±7,0)	4 (10,5±5,0)	>0,05
Инфаркт	4(17,4±7,9)	5 (13,2±5,5)	>0,05
Афункциональная зона	6 (26,1±9,2)	4 (10,5±5,0)	>0,05
Воспаление плодных оболочек			
Хориоамнионит	13 (56,5±10,3)	6 (15,8±5,9)	<0,001
Хорионит	9 (39,1±10,2)	4 (10,5±5,0)	<0,02
Интервиллезит	11 (47,8±10,4)	4 (10,5±5,0)	<0,02
Воспаление плаценты			
Децуидит	19 (82,6±7,9)	7 (18,4±6,3)	<0,001
Васкулит	14 (60,9±10,2)	4 (10,5±5,0)	<0,001
Виллузит	7 (30,4±9,6)	2 (5,3±3,5)	<0,05
Воспаление пуповины			
Фуникулит	9 (39,1±10,2)	3 (7,9±4,4)	<0,02
Нарушения созревания ворсинчатого дерева			
Промежуточные незрелые ворсины	6 (26,1±9,2)	8 (21,1±6,6)	>0,05
Недоразвитие терминальных ворсин	4 (17,4±7,9)	5 (13,2±5,5)	>0,05

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4
Преждевременное созревание ворсин	3 (13,0±7,0)	4 (10,5±5,0)	>0,05
Дистрофические изменения в плаценте			
Петрификаты в строме ворсин	4 (17,4±7,9)	1 (2,6±2,6)	>0,05
Отложения фибрина в строме ворсин	3 (13,0±7,0)	1 (2,6±2,6)	>0,05
Плацентарная недостаточность			
ХПН	22 (95,7±4,2)	36 (94,7±3,6)	>0,05
Компенсированная	1 (4,5±4,4)	3 (8,3±4,6)	
Субкомпенсированная	18 (81,8±8,2)	25 (69,4±7,7)	
Декомпенсированная	3 (13,6±7,3)	8 (22,2±6,9)	>0,05
Примечание - $p<0,05$ ; $p<0,02$ и $p<0,001$ ; - достоверность различий между показателями сравниваемых групп			

В структуре изменений последов у родильниц инфицированных детей статистически чаще выявлялись воспалительные процессы плодных оболочек, плаценты и пуповины по сравнению с последами умерших новорожденных с дыхательными расстройствами в виде хориоамнионита ( $p<0,001$ ), хорионита ( $p<0,02$ ), интервиллезита ( $p<0,02$ ), децуидита ( $p<0,001$ ), васкулита ( $p<0,001$ ), виллузита ( $p<0,05$ ), фуникулита ( $p<0,02$ ). Хориоамниониты, хориониты и интервиллезиты гнойно-некротического и диффузного характера регистрировались в последах группы родильниц, родивших инфицированных детей. Напротив, в последах матерей детей с РДС, инфекционно-воспалительные изменения были преимущественно очагового и серозного характера.

Такие патологические состояния последа, как аномалия отделения последа, патология пупочного канатика, расстройство маточно-плацентарного кровотока, нарушения созревания ворсинчатого дерева (промежуточные незрелые ворсины, недоразвитие терминальных ворсин, преждевременное созревание ворсин), а также дистрофические изменения в плаценте в виде петрификатов и отложений фибрина в строме ворсин встречались в последах родильниц, преждевременно родивших инфицированных и неинфицированных детей с ЗВУР без статистически значимых различий.

В подавляющем большинстве случаев, у женщин двух сравниваемых групп имела место хроническая плацентарная недостаточность в виде компенсированной (6,9%), субкомпенсированной (74,1%) и декомпенсированной (19%) формы. При этом отсутствовали достоверные различия в двух группах по частоте встречаемости различных форм плацентарной недостаточности.

Таким образом, при микроскопическом и макроскопическом исследованиях последов у матерей умерших недоношенных детей с ЗВУР и

неонатальной инфекцией были подтверждены инфекционно-воспалительные процессы всех составных частей: плацента, пуповина и плодные оболочки на фоне дистрофических изменений плаценты и выраженной хронической плацентарной недостаточности.

В структуре неонатальных инфекций, различается ранняя (врожденная) и поздняя (постнатальная инфекция). Ранняя инфекция диагностирована у 40% новорожденных, поздняя инфекция встречалась в 60% случаев, то есть постнатальная инфекция отмечалась в 1,5 раза чаще, чем врожденная.

В зависимости от массы тела, мы не выявили статистически значимых различий по частоте встречаемости ранней и поздней инфекцией у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.

Внутриутробный сепсис в первые 72 часа жизни был диагностирован у каждого четвертого ребенка, без статистически значимых различий в двух группах. Внутриутробный сепсис характеризовался наличием множественных гнойных очагов в виде гнойного флебита, гнойного артериита, гнойного периартериита пупочных сосудов; серозно-гнойного менингита, энцефалита, очагово-серозной пневмонии.

В бактериологических посевах крови и из других локусов (мокрота, носоглотка), у 30,8% инфицированных детей были детектированы *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Esheria coli*. В ИФА крови у инфицированных детей были обнаружены антицитомегаловирусные (73,3%), антигерпетические (66,6%), антихламидийные (20%), антимикоплазменные (16,7%) IgG антитела. При этом ПЦР была положительной у 12 новорожденных с детекцией ДНК ЦМВИ (6) и вируса простого герпеса (1), микоплазменной инфекции (2), хламидийной инфекции (3).

Мы провели сравнительный анализ лабораторно-инструментальных данных у умерших новорожденных с неонатальной инфекцией и РДС I типа (таблица 11).

Таблица 11 - Сравнительный анализ лабораторно-инструментальных данных у умерших новорожденных с неонатальной инфекцией и РДС I типа

Лабораторно-инструментальные данные	Неонатальная инфекция (n=23)		РДС I типа (n=38)		P
	Абс чис	M±m%	Абс чис	M±m%	
1	2	3	4	5	6
Лейкоцитоз (>30,0x10 <sup>9</sup> )	3	13,0±7,0	5	13,2±5,5	>0,05
Лейкопения (≤5,0 x10 <sup>9</sup> )	5	21,7±8,6	6	15,8±5,9	>0,05
Уровень СРБ (5 и более мг/л)	4	17,4±7,9	3	7,9±4,4	>0,05
Гипокоагуляция (ПТИ↓)	5	21,7±8,6	9	23,7±6,9	>0,05
Тромбоцитопения	7	30,4±9,6	11	28,9±7,4	>0,05
Нейтрофильный индекс (≤0,2)	4	17,4±7,9	6	15,8±5,9	>0,05

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6
Гипогликемия	5	21,7±8,6	9	23,7±6,9	>0,05
Гипергликемия	3	13,0±7,0	3	7,9±4,4	>0,05
Лактатемия	7	30,4±9,6	14	36,8±7,8	>0,05
Рентгенография (признаки РДС и пневмонии)	11	47,8±10,4	20	52,6±8,1	>0,05
ВЖК 1-2 степени	12	52,2±10,4	19	50,0±8,1	>0,05
ВЖК 3-4 степени	8	34,8±9,9	10	26,3±7,1	>0,05

У инфицированных детей, уровень лабораторных показателей (ОАК, биохимический анализ крови, коагулограмма, уровень сахара) был умеренно повышен, но без статистически значимых различий по сравнению с неинфицированными детьми. На рентгенограмме органов грудной клетки, почти во всех случаях отмечалось сочетание РДС и пневмонии. Таким образом, информативность диагностического значения лабораторно-инструментальных данных является низкой у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

Врачами - неонатологами были учтены все моменты, наиболее важные для маловесных детей из группы высокого риска развития РДС: поддержание нормального температурного режима, профилактика постнатальной гипоксии, стабилизация артериального давления и нормогликемии.

В таблице 12 представлено количество детей, получавших антибактериальную терапию.

Таблица 12 - Применение антибактериальной терапии у умерших новорожденных с неонатальной инфекцией и детей с РДС I типа

Антибактериальная терапия	Неонатальная инфекция (n=23)		РДС I типа (n=38)		P
	Абс чис	M±m%	Абс чис	M±m%	
Стартовая АБТ	19	82,6±7,9	36	94,7±3,6	>0,05
Замена АБТ на 3 сутки	4	17,4±7,9	2	5,3±3,6	>0,05

Стартовая антибактериальная терапия с рождения была назначена подавляющему большинству новорожденных первой группы (90,2%), замена антибактериальной терапии на 3 сутки жизни проводилась 9,8% детям. При этом мы не выявили статистически значимых различий по применению антибактериальной терапии между группами. Всем новорожденным после рождения осуществлялась профилактика геморрагической болезни однократно витамином К.

Причиной смерти у умерших детей с ранней неонатальной инфекцией при патоморфологическом исследовании являлся тяжелый геморрагический синдром (100%) в виде ВЖК 3-4 степени (26,7%), кровоизлияний во внутренние органы (73,3%). Полиорганная недостаточность диагностирована у большинства (80%) детей.

Неонатальный сепсис (39,5%), неонатальная пневмония (29,6%), некротический энтероколит (30,9%) составили поздние (постнатальные) неонатальные инфекции (после 72 часов жизни).

Нами не отмечены статически значимых различий по частоте встречаемости поздних неонатальных инфекций в сравниваемых группах.

Результаты бактериологических исследований нескольких локусов в 33,3% случаев позволили выявить условно-патогенную и госпитальную флору: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Причиной смерти у подавляющего большинства (64,4%) детей с поздними неонатальными инфекциями являлся тяжелый геморрагический синдром в виде ВЖК (35,6%), кровоизлияний во внутренние органы (48,9%).

Результаты гистологического исследования последов у матерей детей, реализовавших позднюю инфекцию, также показали наличие инфекционно-воспалительного процесса в 100% случаев. Хориоамниониты, децуидиты, мембраниты, виллузиты преимущественно серозно-гнойного характера, диагностированы в каждом пятом случае без статистически значимых различий.

Хроническая плацентарная недостаточность отмечалась во всех случаях, преимущественно в субкомпенсированной форме (71,1%).

Нарушения созревания ворсин в виде задержки роста, преждевременного созревания, как правило, чаще встречались в последах матерей, родивших недоношенных детей с ЗВУР ( $p < 0,05$ ).

Основной причиной смерти у группы детей с РДС явилась вторичная асфиксия с геморрагическим синдромом (48,1%), выставленная в патоморфологическом диагнозе. Тяжелый геморрагический синдром проявлялся в виде внутрижелудочковых кровоизлияний третьей, четвертой степени (30,2%), кровоизлияний во внутренние органы (42,5%).

При патоморфологическом исследовании умерших детей с дыхательными нарушениями от 0 до 7 суток жизни выявлены распространенные первичные ателектазы, очаговые гиалиновые мембраны, обусловленные незрелостью ткани легкого. Обнаружено недостаточное количество эластической ткани в легких, недоразвитие альвеол, наличие ателектазов. Основное негативное влияние на течение дыхательных нарушений оказывали степень недоношенности, задержка внутриутробного развития, перегрузка малого круга кровообращения вследствие лево-правого сброса крови через открытый артериальный проток и овальное окно, поскольку у умерших новорожденных в 32,1% случаев встречались фетальные коммуникации.

У детей, умерших в поздние сроки жизни (от 28 суток жизни) доминировала бронхолегочная дисплазия (28%).

Приводим клинический пример возникновения ранней неонатальной (внутриутробной) инфекции.

*Ребёнок А, № истории 1049, родился путём оперативных родов.*

*Анамнез беременности и родов: Бер - 2, роды - 2. 1 беременность - 2014г - кесарево сечение в сроке 31 нед, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, кровотечение, ребенок 1300гр., умер; 2015г – данная.*

*На диспансерном учете по беременности с 28 недель. УЗИ плода - беременность 23-24 нед, не исключается ВПС ДМЖП у плода.*

*Преждевременные роды в сроке 29 недель. Рубец на матке. Артериальная гипертензия, отеки, вызванные беременностью. Критическое нарушение МПК, ППК III степени. Синдром задержки внутриутробного развития плода. Маловодие. ВПС: ДМЖП у плода? Анемия легкой степени. Отягощенный акушерский анамнез.*

*Родился мальчик с весом - 752,0 гр, ростом - 28 см, окружностью головы – 23 см, окружностью груди - 19 см, по шкале Апгар - 1/3 балла.*

*Состояние на момент рождения крайне тяжелое за счет перенесенной асфиксии тяжелой степени, симптомов респираторного-дистресс синдрома I-го типа, ДН 3 ст., неврологической симптоматики в виде угнетения на фоне ЗВУР, недоношенности.*

*С рождения ребенок был подключен на аппаратную ИВЛ в режиме СМV. Учитывая срок гестации 29 недель, с лечебно-профилактической целью в асептических условиях эндотрахеально введен экзогенный сурфактант "Куросурф" из расчета 200 мг/кг.*

*Ребенку назначены лечебно-охранительный режим, стартовая антибиотикотерапия, учитывая высокий риск реализации ВУИ (ампициллин 75 мг/кг каждые 12 часов, гентамицин 5,0 мг/кг каждые 48 часов), вит "К" 0,4 мл/кг в\м с целью профилактики геморрагической болезни, инфузионная терапия из расчета 60 мл/кг, с целью улучшения микроциркуляции, 0,5% дофамин в дозе 5 мкг/кг/мин. с целью инотропной поддержки, посиндромная и корригирующая терапия. С целью дотации белка назначен 10% раствор аминовен-инфанта из расчета 0,5 г/кг/сут.*

*На вторые сутки жизни, учитывая отсутствие положительной динамики в связи с перенесенной гипоксией тяжелой степени, низкой оксигенации, несмотря на жесткие параметры ИВЛ, с сурфактант-заместительной целью с лечебной целью повторно назначен куросурф из расчета 200 мг/кг.*

*На 3 сутки жизни состояние ребенка оставалось крайне тяжелым, нестабильным, за счет ДН 3 ст, микроциркуляторных и гемодинамических нарушений, симптомов интоксикации. Отмечаются позиционные отеки на нижних конечностях.*

*В гемограмме - лейкопения. Бак.посев крови – отр. ИФА на ВУИ – антиЦМВ, антигерпетические антитела класса IgG. На рентгенографии органов грудной клетки – РДС, пневмония. ЭхоКГ - ООО. ОАП- 0,4 см. НСГ: Признаки гипоксического поражения ЦНС. Незрелость структур головного мозга.*

*Выставлен клинический диагноз: Внутриутробная пневмония, тяжелая форма, острое течение, ДН 3 ст. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, синдром угнетения. ВЖК?*

*Учитывая лейкопению, тромбоцитопению в ОАК, обильное гнойное отделяемое из эндотрахеальной трубки, на 3 сутки жизни была произведена смена антибиотиков на цефотаксим (100 мг/кг) каждые 12 часов + амикацин (18 мг/кг) каждые 48 часов. Кардиотоническая терапия продолжена.*

*Однако состояние ребенка с отрицательной динамикой за счет развития ДВС-синдрома. Учитывая крайне тяжелое состояние ребенка за счет развития геморрагического синдрома (снижение факторов свертываемости, тромбоцитопения, кровоточивость слизистых оболочек верхних дыхательных путей, из мест инъекции), с*

заместительной целью назначено переливание свежезамороженной плазмы из расчета 20 мл/кг.

В динамике на 4 сутки жизни, состояние ребенка ухудшилось за счет нарастания полиорганной недостаточности в виде острой почечной недостаточности, гемодинамических нарушений с летальным исходом. Выставлен посмертный диагноз: «Внутриутробный сепсис. Внутриутробная пневмония, острое течение, тяжелая форма. Менингоэнцефалит? Септикопиемия». Осложнения: Полиорганная недостаточность. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия. ВЖК? Открытый артериальный проток 0,4 см. Фон: - Недоношенность в сроке гестации 29 недель. Маловесный к сроку гестации. ЭНМТ. МФН.

При гистологическом исследовании плаценты выявлены ХПН, субкомпенсированная форма, гнойный хориоамнионит (рисунок 5). Массивные поля афункциональной паренхимы. При патоморфологическом исследовании подтверждены данные за внутриутробный сепсис с очагами гнойного артериита, серозно-гнойного менингита, энцефалита, очагово-серозной пневмонии.

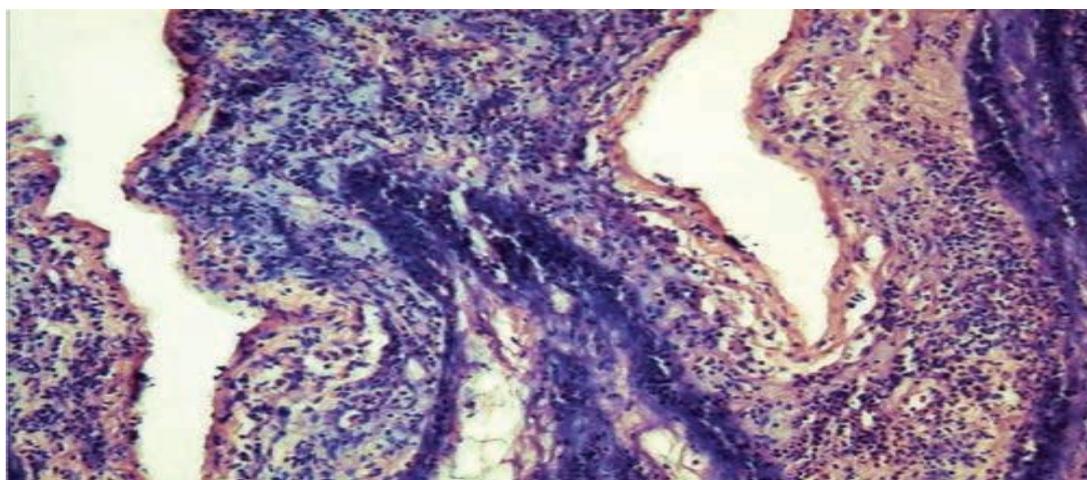


Рисунок 5 - Гнойный хориоамнионит.  
Гематоксилин – эозин. Увел. x200

Данный клинический пример представляет яркий случай развития внутриутробного сепсиса на фоне РДС с летальным исходом у маловесного ребенка с чрезвычайно низкой массой тела. Внутриутробный сепсис проявлялся в виде множественных гнойных очагов, что было оценено нами, как септикопиемическая форма. Однако результаты бактериологического исследования крови и иммуноферментного анализа не позволили верифицировать этиологию врожденной инфекции.

Таким образом, факторами риска неонатальной смертности недоношенных детей, маловесных к сроку гестации являлись: осложненное течение беременности, критическое нарушение маточно-плацентарного кровотока, экстренные оперативные роды, отсутствие или неполный курс антенатальной профилактики РДС, экстремально низкая и очень низкая масса тела при рождении, несоответствующая к сроку гестации, низкая оценка по шкале Апгар, развитие синдрома дыхательных расстройств, развитие ранней неонатальной (врожденной) инфекции, субкомпенсированная и декомпенсированная формы хронической плацентарной недостаточности,

инфекционно-воспалительные изменения в последе гнойно-некротического характера, инвазивная респираторная поддержка с рождения.

В последах умерших новорожденных, как с ранней, так и поздней инфекцией, во всех случаях присутствуют инфекционно-воспалительные изменения гнойно-некротического характера при врожденной инфекции, и серозного характера при приобретенной инфекции. В 100% случаев имеет место хроническая плацентарная недостаточность в виде субкомпенсированной и декомпенсированной формы при ранней инфекции и субкомпенсированной формы в случаях поздней инфекции.

Вышеизложенный сравнительный анализ анамнестических данных, результатов патоморфологического исследования плаценты у инфицированных и неинфицированных детей, позволил выявить факторы риска возникновения ранней неонатальной инфекции: отягощенный акушерский анамнез у матери, бактериурия, аномальное количество околоплодных вод в виде многоводия, преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит гнойно-некротического и диффузного характера, гнойно-некротический диффузный децуидит, гнойно-некротический интервиллузит, фуникулит, декомпенсированная форма хронической плацентарной недостаточности.

У 23 (11,3%) новорожденных были обнаружены врожденные пороки развития, при этом статистически значимые различия по частоте ВПР документированы во второй группе ( $1,6 \pm 1,6\%$ ;  $15,5 \pm 3,0\%$ ; соответственно;  $p < 0,001$ ).

В структуре ВПР отмечались множественные врожденные пороки развития у 6-и детей, которые были представлены сочетанием пороков нескольких органов и систем, чаще ВПС, ВПР ЦНС и ВПР легких. Врожденные пороки сердца были выявлены у 6-и новорожденных, среди которых у 4-х детей диагностирован критический ВПС. Все врожденные пороки сердца были сложно-комбинированными. ВПР легких был представлен у 4-х детей, у 3-х из них диафрагмальная грыжа, у другого ребенка – гипоплазия легких. ВПР ЖКТ в виде пилоростеноза был обнаружен у 2-х детей. У 4-х детей с врожденной патологией были подтверждены наследственные синдромы - синдром Дауна и синдром Эдвардса. Необходимо отметить, что дети с врожденными пороками развития достоверно чаще рождались при больших сроках гестации и имели весовую категорию (от 1000 гр. и более;  $p < 0,001$ ).

Морфогистологические изменения плаценты у умерших детей с ВПР также подтверждают наличие инфекционного процесса в 82,6% случаев в виде децуидита (52,6%), хориоамнионита (26,3%), мембранита (15,8%). Субкомпенсированная и декомпенсированная формы хронической плацентарной недостаточности отмечались в 78,3% случаев.

Таким образом, новорожденные, родившиеся преждевременно, характеризуются морфофункциональной незрелостью органов и тканей, и соответственно, несовершенными механизмами адаптации к существованию вне организма матери, в первую очередь, органов дыхания, и составляют группу высокого риска по развитию дистресс-синдрома и развития

неонатальной инфекции с летальным исходом. При гистологическом исследовании плаценты, как при ранней, так и поздней инфекции, во всех случаях имеет место хроническая плацентарная недостаточность в виде субкомпенсированной и декомпенсированной формы. Наши полученные данные согласуются с исследованиями Сейталиной И. А. и соавт. (2012), в которых указано, что особенностью плацент при преждевременных родах является наличие хронической плацентарной недостаточности с нарушениями кровотока и воспалительных изменений в 100% случаев [190]. Можно предположить, что нарушения маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровообращения были связаны с воспалительными изменениями в плаценте. Однако в первой группе воспалительные изменения в плаценте были преимущественно серозного (у детей с РДС) и гнойно-некротического характера (у детей с врожденной инфекцией). Особенностью плацент при задержке внутриутробного развития являлись аномалия отделения последа, патология пупочного канатика, расстройство маточно-плацентарного кровотока, нарушения созревания ворсинчатого дерева.

Причиной смерти у всех умерших новорожденных являлся тяжелый геморрагический синдром, патогенез которого можно объяснить тяжелой гипоксией у детей с РДС на фоне перенесенной хронической внутриутробной гипоксии и действием инфекционного возбудителя на систему гемостаза в целом при выраженном дефиците витамина К.

При сравнительном анализе клинико-лабораторно-инструментальных данных у умерших инфицированных и неинфицированных новорожденных, мы не выявили статистически значимых различий, что подтверждает низкую диагностическую значимость проведенных исследований. В этой связи необходимо применение чувствительных маркеров ранней диагностики неонатальной инфекции.

В структуре постнатальных инфекций тяжелым инфекционным заболеванием является некротический энтероколит, который также требует ранних диагностических подходов. Осложнением как неонатальных инфекций, так и синдрома дыхательных расстройств являлся геморрагический синдром на фоне глубокой незрелости системы гемостаза у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

На основании полученных данных, нами разработана концепция, которая позволяет прогнозировать факторы риска возникновения ранней и поздней неонатальной инфекции с летальным исходом недоношенных детей, маловесных к сроку гестации (рисунок 6). Согласно разработанной концепции *при наличии антенатальных и интранатальных факторов риска:*

- отягощенный акушерский анамнез у матери
- аномальное количество околоплодных вод в виде многоводия
- синдром задержки развития плода
- преждевременное излитие околоплодных вод
- бактериурия
- преждевременные роды

- асфиксия в родах;

*при наличии расстройства маточно-плацентарного кровотока* в виде нарушения материнского кровообращения и нарушения плодового кровообращения, ведущих к тромбозу межворсинчатого пространства, геморрагическому и ишемическому инфаркту плаценты, афункциональной зоне, которые в свою очередь, способствуют воспалительному процессу - миграции полиморфноядерных лейкоцитов, лейкоцитарной инфильтрации и очаговому некрозу плаценты;

*при наличии патологии последа:*

патологии плодных оболочек (мембранозная стадия):

- сосудисто-стромальный хорионит

- субхориальный интервиллизит

-хориоамнионит;

*патологии плаценты (плацентарная стадия):*

-базальный децуидит

-виллузит

- васкулит стволых ворсин;

*патологии пупочного канатика:*

- накопление экссудата в вартоновом студне

-экссудативный фуникулит;

*дистрофических изменений в плаценте:*

-петрификаты

-отложения фибрина;

В итоге всех изменений возникает хроническая плацентарная недостаточность в сочетании с незрелостью ворсин и гипоплазией ворсин хориона, а также инфекционно-воспалительными процессами плаценты. Компенсаторные возможности плаценты резко истощены, в результате преждевременно рождается ребенок с задержкой внутриутробного развития с экстремально низкой и очень низкой массой тела в асфиксии на фоне хронической внутриутробной гипоксии. При рождении мы выявляем в крови метаболические нарушения, гипогликемию, гипокоагуляцию.

При хронической плацентарной недостаточности, преимущественно декомпенсированной формы в сочетании с инфекционно-воспалительным процессом в последе гнойно-некротического характера реализуется ранняя неонатальная инфекция на фоне РДС. В случаях субкомпенсированной формы ХПН и инфекционно-воспалительном процессе серозного характера, возможно развитие поздней неонатальной инфекции. Последствия перенесенной гипоксии в виде метаболических нарушений на фоне несостоятельности гемостаза либо инфекционный агент могут являться пусковыми факторами геморрагических осложнений, способствующих летальному исходу.

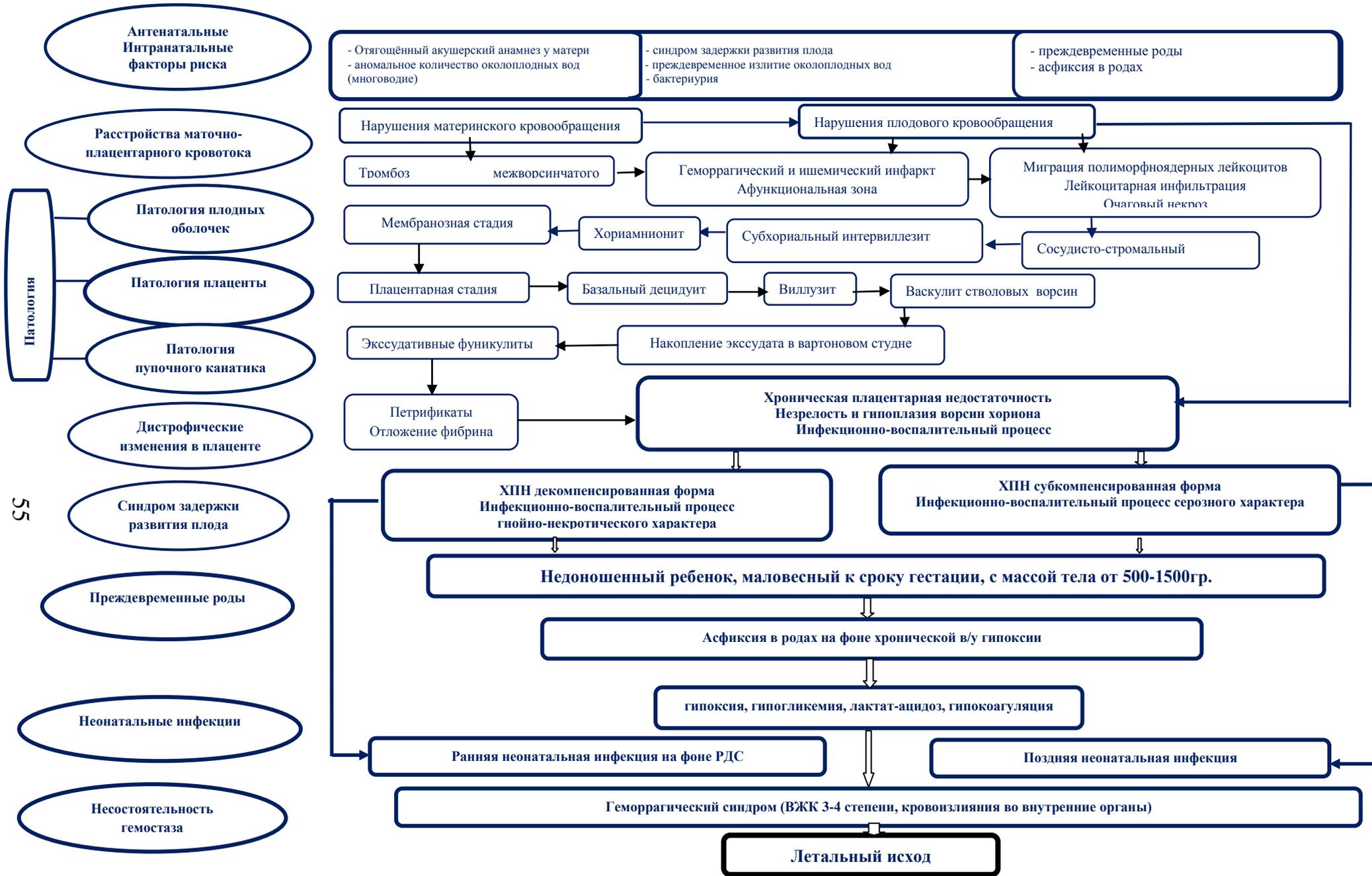


Рисунок 6 - Концепция прогноза факторов риска возникновения неонатальных инфекций с летальным исходом у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации

#### **4 КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАННИХ МАРКЕРОВ НЕОНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, МАЛОВЕСНЫХ К СРОКУ ГЕСТАЦИИ**

Проведенное ретроспективное исследование подтвердило удельный вес недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, в структуре смертности в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных в условиях перинатального центра. Выявлена значимость неонатальных инфекций после синдрома дыхательных расстройств в летальности этой категории пациентов. Результаты исследования показали, что у таких новорожденных после рождения отмечается дыхательная недостаточность, природа которой может быть обусловлена, как незрелостью легочной системы, так и врожденной пневмонией. При этом лабораторные данные в гемограмме, уровень СРБ и рентгенологические изменения легких в первые 48–72 ч. жизни носят неспецифический характер. Все это требует верификации инфекционного процесса путем оценки системной воспалительной реакции.

Наиболее часто в клинической практике с этой целью используются С-реактивный белок и прокальцитонин. Несмотря на то, что СРБ и ПКТ обладают достаточной чувствительностью к системной воспалительной реакции, и широко используются для диагностики инфекционного процесса, следует учитывать, что превышение пороговых значений лабораторных маркеров системного воспаления может быть обусловлено рядом неинфекционных причин [192,193].

Оценка чувствительности и специфичности маркеров при диагностике бактериальных инфекций у маловесных новорожденных представляет особый интерес. При оценке полученных результатов необходимо помнить о том, что референсные интервалы и пороговые значения прокальцитонина динамичны и зависят от гестационного и постконцептуального возраста ребенка, а также его клинического состояния [194].

Учитывая вышеизложенное, мы провели комплексную оценку клинко-диагностической и прогностической значимости нескольких индикаторов инфекционного процесса (прокальцитонин, пресепсин, СРБ) у этой категории детей.

##### **4.1 Комплексная оценка значимости маркеров инфекционного процесса в ранней диагностике неонатальных инфекций у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации**

У 95 недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, поступивших сразу после рождения в ОРИТн ЦП и ДКХ в 2016 году, мы определяли в крови концентрацию прокальцитонина, пресепсина, СРБ через 6 часов после рождения и в динамике через 72 часа жизни.

На основании результатов исследования маркеров инфекционного процесса, обследуемые дети были разделены на 2 группы:

I группа – инфицированные недоношенные дети, маловесные к сроку гестации, с положительными результатами маркеров инфекционного процесса (основная группа) – 64 детей

II группа – неинфицированные недоношенные дети, маловесные к сроку гестации, с отрицательными результатами маркеров инфекционного процесса (группа сравнения) – 31 ребенок.

Среди обследованных новорожденных, мы не выявили статистически значимых различий по полу.

Нами проведен сравнительный анализ анамнестических данных в двух группах (таблица 13).

Таблица 13 - Анте-интранатальные факторы риска инфицирования недоношенных детей, маловесных к сроку гестации

Факторы риска	1 группа (n-64)		2 группа (n-31)		P
	абс	M±m%	абс	M±m%	
Отягощенный акушерский анамнез у матери	45	70,4±5,7	11	35,5±8,6	<0,001
Позднее становление на учет в женской консультации	19	29,7±5,7	8	25,8±7,9	>0,05
Угроза прерывания беременности	18	28,1±5,6	10	32,2±8,4	>0,05
ОРВИ	15	23,4±5,3	9	29,0±8,1	>0,05
Анемия	17	26,6±5,5	8	25,8±7,9	>0,05
Обострение хронического пиелонефрита	19	29,7±5,7	8	25,8±7,9	>0,05
Аномальное количество околоплодных вод	44	68,8±5,8	10	32,2±8,4	<0,001
Хориоамнионит	42	65,6±5,9	12	38,7±8,7	<0,05
Критическое нарушение фетоплацентарного кровотока по данным доплерометрии	19	29,7±5,7	9	29,0±8,1	>0,05
Примечание - p<0,05 и p<0,001 – достоверность различий между показателями сравниваемых групп					

Из приведенных анамнестических данных видно, что отягощенный акушерский анамнез статистически чаще встречался у женщин, родивших инфицированных детей по сравнению с матерями неинфицированных детей (70,4±5,7% и 35,5±8,6% соответственно; p <0,001). Акушерский анамнез женщин был отягощен выкидышами, замершей беременностью, невынашиванием. Каждая третья беременная женщина поздно встала на учет в женскую консультацию (позже 12 недель беременности). Течение беременности протекало на фоне угрозы прерывания (29,5%), анемии (26,3%), ОРВИ (25,3%), обострения хронического пиелонефрита с бактериурией (28,4%), критического нарушения фетоплацентарного кровотока тяжелой степени по данным доплерометрии (29,7%) без статистических различий в

сравниваемых группах. Мы обнаружили достоверные различия по частоте аномального количества околоплодных вод ( $68,8 \pm 5,8\%$  против  $32,2 \pm 8,4\%$ ;  $p < 0,001$ ), хориоамнионита ( $65,6 \pm 5,9\%$  против  $38,7 \pm 8,7\%$ ;  $p < 0,05$ ) в первой группе по сравнению со второй группой. Необходимо отметить, что аномальное количество околоплодных вод регистрировалось преимущественно в виде многоводия (79%).

При серологическом обследовании методом ИФА 32 женщин, у 93,8% из них верифицирована серопозитивность, в структуре которой в 75% случаев детектированы ассоциации антиЦМВ, антигерпетических (85,7%) и антихламидийных, антимикоплазменных, антиуреаплазменных IgG антител (14,3%). Необходимо отметить, что не было выявлено статистически значимых различий по показателям серопозитивности в двух группах.

Таким образом, большинство женщин, родивших инфицированных детей, имели осложненный акушерско-гинекологический анамнез, патологическое течение беременности в виде аномального количества околоплодных вод и хориоамнионита. У многих из них имелось сочетание повреждающих факторов в виде самопроизвольных выкидышей, невынашивания, возможно, связанных с внутриутробным инфицированием, и, как, следствие нарушением иммунобиологических взаимоотношений в системе «мать-плацента-плод» при данной беременности [195].

Показатели шкалы Апгар у маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте жизни недоношенных детей, маловесных к сроку гестации

Оценка в баллах	1 группа (n-64)		2 группа (n-31)		P
	абс	M±m%	абс	M±m%	
На первой минуте Менее 3	48	75,0±5,4	20	64,5±8,6	>0,05
4-5	14	21,8±5,2	6	19,3±7,0	>0,05
6-7	2	3,2±2,2	5	16,2±6,6	>0,05
На пятой минуте Менее 3	45	70,4±5,7	7	22,6±7,5	<0,001
4-5	15	23,4±5,3	16	51,6±9,0	<0,02
6-7	4	6,2±3,0	8	25,8±7,9	<0,05
Примечание - $p < 0,05$ , $p < 0,02$ и $p < 0,001$ – достоверность различий между показателями сравниваемых групп					

Из таблицы следует, что новорожденные первой группы достоверно чаще рождались с низкой оценкой по шкале Апгар на пятой минуте ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о перенесенной тяжелой асфиксии по сравнению с детьми второй группы. Последние оценивались на статистически более высокие баллы 4-5 баллов и 6-7 баллов ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, маловесные к сроку гестации инфицированные недоношенные дети часто рождались в асфиксии, что усугубляло их состояние и являлось причиной перевода в ОРИТ новорожденных.

Распределение детей в зависимости от гестационного возраста представлено в таблице 15.

Таблица 15 – Гестационные сроки рождения недоношенных детей, маловесных к сроку гестации

Сроки гестации (нед.)	1 группа (n-64)		2 группа (n-31)		P
	абс	M±m%	абс	M±m%	
24-26	20	31,3±5,8	3	9,7±5,3	<0,02
27-29	18	28,1±5,6	3	9,7±5,3	<0,05
30-33	21	32,8±5,9	16	51,6±8,4	>0,05
34-37	5	7,8±3,3	9	29,0±8,1	<0,05
Примечание - p<0,05 и p<0,02 – достоверность различий между показателями сравниваемых групп					

Новорожденные, родившиеся при низких сроках гестации, статистически чаще отмечались в первой группе, нежели во второй. Так, при сроке беременности 24-26 недель почти в 3 раза больше рождалось детей с положительными результатами маркеров инфекционного процесса (p <0,02), при сроке 27-29 недель в 2,8 раза больше (p <0,05).

При больших гестационных сроках (34-37 недель) достоверно чаще рождались дети второй группы (p <0,05).

В таблице 16 показана весовая категория маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных

Таблица 16 - Распределение по массе тела недоношенных детей, маловесных к сроку гестации

Масса тела (гр)	1 группа (n-64)		2 группа (n-31)		P
	абс	M±m%	абс	M±m%	
500-999	38	59,4±6,1	6	19,3±7,0	<0,001
1000-1499	21	32,8±5,9	19	61,3±8,7	<0,05
1500 -2499	5	7,8±3,3	6	19,3±7,0	>0,05
Примечание - p<0,05 и p<0,001 – достоверность различий между показателями сравниваемых групп					

При распределении новорожденных по весу при рождении, выявлены статистически значимые различия по экстремально низкой массе тела у новорожденных первой группы по сравнению со второй группой (p <0,001), и наоборот, очень низкая масса тела чаще регистрировалась у неинфицированных новорожденных (p <0,05).

Таким образом, новорожденные первой группы составили более тяжелый контингент с высоким риском развития тяжелого респираторного дисстресс-синдрома и неонатальных инфекций.

По половому признаку, 62% детей с положительными результатами маркеров инфекционного процесса были мужского пола, в два раза реже отмечались девочки.

Наличие у детей первой группы тяжелых дыхательных нарушений позволило говорить о развитии РДС (95%), тяжесть которого определяла тактику ведения детей. По этой причине, 65,5% детей были переведены на инвазивную ИВЛ в первые минуты после рождения, 29,3% - находились на неинвазивной ИВЛ и назальном СРАР при сохранении самостоятельного дыхания. К концу 1-х суток жизни у 11 детей потребовалось проведение ИВЛ в «жестких» режимах: концентрация кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ) > 90%, давление на вдохе (PIP) > 21 см вод. ст., частота аппаратных вдохов (RR) > 65 в 1 мин.

В таблице 17 представлена длительность респираторной поддержки маловесных к сроку гестации новорожденных, поступивших в ОРИТ новорожденных.

Таблица 17 - Длительность респираторной поддержки недоношенных детей, маловесных к сроку гестации

Продолжительность ИВЛ	1 группа (n-64)		2 группа (n-31)		P
	абс	M±m%	абс	M±m%	
На инвазивной ИВЛ	43	67,2±5,9	8	25,8±7,6	<0,001
0-3 дня	8	18,6±5,9	2	25,0±15,3	>0,05
4-6 дней	16	37,2±7,4	3	37,5±17,1	>0,05
7 и более дней	19	44,2±7,6	3	37,5±17,1	>0,05
На неинвазивной ИВЛ	21	32,8±5,9	23	74,2±7,6	<0,001
0-3 дня	4	19,0±8,6	7	30,4±9,6	>0,05
4-6 дней	6	28,6±9,9	8	34,8±9,9	>0,05
7 и более дней	11	52,4±10,9	8	34,8±9,9	>0,05
Примечание - p<0,001 – достоверность различий между показателями сравниваемых групп					

В таблице 17 показано, что достоверно часто у новорожденных первой группы респираторная поддержка с рождения осуществлялась методом инвазивной ИВЛ, чем у детей второй группы (p <0,001), и, достоверно реже на неинвазивной ИВЛ (p <0,001). Таким образом, новорожденные с положительными результатами показателей инфекции, переносили тяжелый РДС и требовали инвазивной ИВЛ с жесткими параметрами.

Мы определяли в первые сутки жизни концентрацию маркеров инфекционного процесса (рисунки 7, 8, 9).

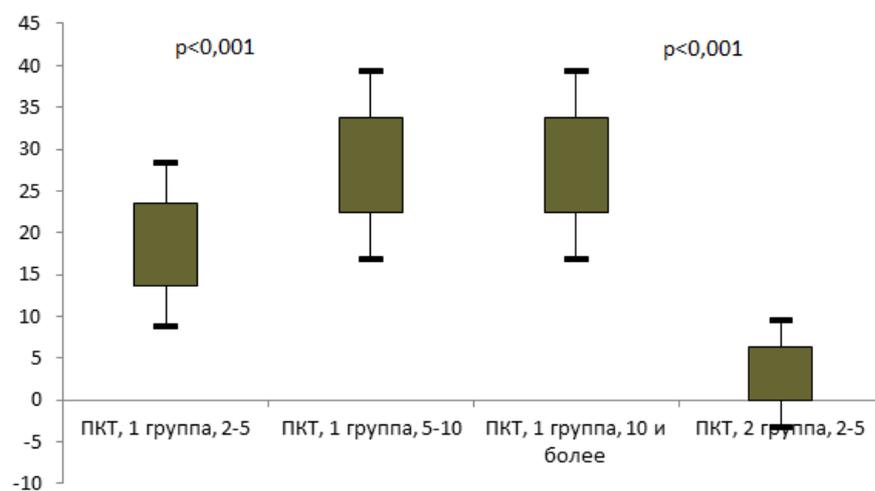


Рисунок 7 - Уровень ПКТ у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации в первые сутки жизни

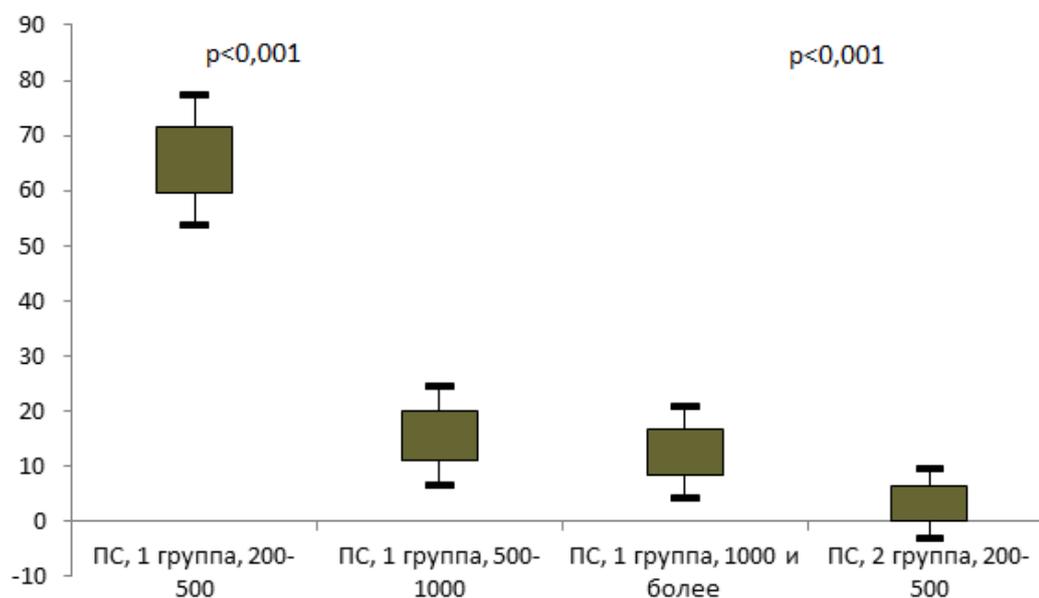


Рисунок 8 - Уровень ПС у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации в первые сутки жизни

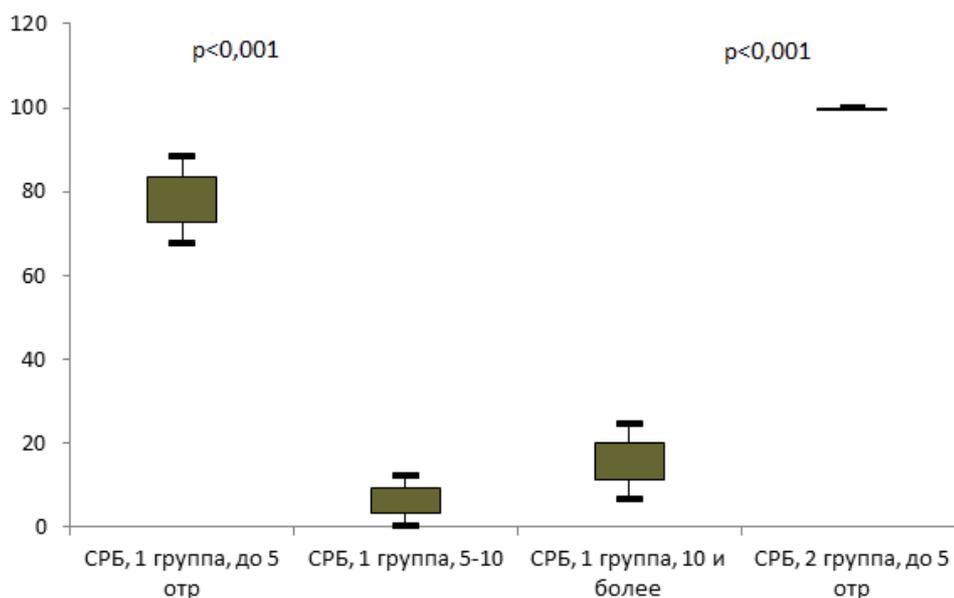


Рисунок 9 - Уровень СРБ у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации в первые сутки жизни

Как видно на рисунках 6, 7, 8, в группе инфицированных новорожденных в 18,6% случаев и во второй группе - в 9,7%, уровень ПКТ был повышен незначительно (от 2-5). У большинства инфицированных (56,2%) детей регистрировались высокие уровни прокальцитонина от 5-10, 10 и более нг/мл. Таким образом, высокий уровень ПКТ отмечался у новорожденных первой группы.

Пограничный уровень (200-500 пг/мл) пресепсина статистически чаще выявлялся у детей первой группы по сравнению с неинфицированными детьми ( $p < 0,001$ ).

У подавляющего большинства (78,1%) внутриутробно инфицированных новорожденных и у всех неинфицированных детей фиксировался нормальный уровень СРБ ( $p < 0,001$ ). Самые высокие показатели СРБ, как правило, отмечались в первой группе, чем во второй.

В динамике через 72 часа жизни, нами определена концентрация маркеров инфекционного процесса в крови (таблица 18).

Таблица 18 - Уровни маркеров инфекционного процесса у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, в динамике через 72 часа жизни

Уровни маркеров	1 группа (n-64)		2 группа (n-31)		P
	Абс чис	M±m%	Абс чис	M±m%	
1	2	3	4	5	6
ПКТ				90,3±5,3	
0-2 (норма)	28	43,8±6,2	28		<0,001
2-5	19	29,7±5,7	1	3,2±3,2	>0,05
5-10	5	7,8±3,3	1	3,2±3,2	>0,05
10 и более	12	18,7±4,9	1	3,2±3,2	<0,05

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5	6
ПС					
0-200 (норма)	31	48,4±6,2	28	90,3±5,3	<0,001
200-500	14	21,9±5,2	0		<0,001
500-1000	7	10,9±3,9	2	6,4±4,4	>0,05
1000 и более	12	18,7±4,9	1	3,2±3,2	>0,05
СРБ мг/л					
До 5 отр	52	81,3±4,9	28	90,3±5,3	>0,05
5-10	5	7,8±3,3	2	6,4±4,4	>0,05
10 и более	7	10,9±3,9	1	3,2±3,2	>0,05
Примечание - $p < 0,05$ и $p < 0,001$ – достоверность различий между показателями сравниваемых групп					

При повторном определении маркеров инфекционного процесса через 72 часа жизни, нормальный уровень прокальцитонина и пресепсина отмечался во второй группе, чем в первой ( $p < 0,001$ ). У инфицированных детей статистически чаще выявлялся повышенный уровень прокальцитонина и пресепсина по сравнению с неинфицированными детьми ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ). По уровню СРБ мы не выявили достоверных различий в сравниваемых группах.

В первые 72 часа жизни, у подавляющего большинства (84,3%) детей первой группы с повышенными уровнями пресепсина и прокальцитонина, СРБ, реализовалась внутриутробная инфекция в виде внутриутробной пневмонии и внутриутробного сепсиса на фоне синдрома дыхательных расстройств. У 10 (15,7%) новорожденных, мы наблюдали лишь симптомы дыхательных нарушений без клинико-лабораторных показателей инфекционного процесса. У всех этих детей без признаков ранней неонатальной инфекции, в первые сутки жизни в крови регистрировался пограничный уровень пресепсина и прокальцитонина и нормальный уровень СРБ. Таким образом, внутриутробная пневмония диагностирована у 44 новорожденных (41 ребенок - первой группы и 3 - второй группы), внутриутробный сепсис (ранний неонатальный) – у 14 пациентов первой группы.

При вычислении средних показателей (медианы) маркеров инфекционного процесса, мы обнаружили статистически значимые различия по уровню пресепсина у детей с внутриутробным сепсисом по сравнению с детьми с внутриутробной пневмонией ( $p < 0,05$ ) (таблица 19).

Таблица 19 - Средние показатели (медиана) уровней ПКТ, ПС, СРБ у новорожденных с ранней неонатальной (внутриутробной) инфекцией

Маркеры	ВУП(n-44)	ВУС(n-14)	P
1	2	3	4
ПКТ			
Медиана, нг/мл	5,18	8,71	>0,05
25%-75% квартиль, нг/мл	0,06-13,4	1,9-13,6	>0,05

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4
ПС			
Медиана, пг/мл	346,62	934,79*	<0,05
25%-75% квартиль, пг/мл	71,4-1061	185-1379	>0,05
СРБ			
Медиана мг/л	2,9	10,14	>0,05
25%-75% квартиль, мг/л	1-50,4	5-43,86	>0,05
Примечание - $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями сравниваемых групп			

По средним уровням прокальцитонина и СРБ, мы не выявили различий в сравниваемых группах.

Таким образом, показатели уровня пресепсина в сыворотке крови в первые дни жизни у детей с внутриутробной инфекцией, с одной стороны, являются своего рода патогенетическими маркерами и критериями тяжести патологических состояний, с другой, - могут прогнозировать дальнейшее течение имеющихся нарушений.

Далее для уточнения диагностической и прогностической значимости маркеров инфекционного процесса, нами проведена сравнительная оценка диагностической чувствительности, диагностической специфичности, прогностической значимости положительного и отрицательного результатов (таблица 20).

Таблица 20 – Диагностическая и прогностическая значимость маркеров инфекционного процесса

Маркеры	ДЧ (Se)	ДС (Sp)	ПЗ+ (PPV)	ПЗ- (NPV)
ПС	94,8%	73%	93,2%	75%
ПКТ	72,4%	87,7%	91,3%	87,7%
СРБ	24,1%	89,1%	24,1%	84,6%

Показатель пресепсина обладает самой высокой чувствительностью, достаточно высокой прогностической значимостью положительного результата. В клинике тест с высокой чувствительностью полезен для исключения диагноза, если результат отрицателен. Специфичность и прогностическое значение негативного результата этого теста составляют 73-75%. То есть этот тест рекомендуется использовать в клинике для исключения врожденной инфекции в первые сутки жизни после рождения ребенка.

Тест на прокальцитонин менее чувствителен, чем пресепсин, но обладает высокой специфичностью и высокой прогностической значимостью положительного и отрицательного результатов. Высокая специфичность (87,7%) и высокая прогностическая значимость положительного результата (91,3%) позволяют его однозначно интерпретировать при постановке диагноза внутриутробной бактериальной инфекции.

Достаточно высокая прогностическая значимость отрицательного результата (84,6%) была выявлена и для С-реактивного белка, то есть при уровне  $\leq 5$  мг/л риск развития врожденной инфекции составляет не более 16,4%, а при наличии заболевания вероятность выявления данного маркера в указанной концентрации составляет 24,1% (ДЧ). В то же время, доля детей, не реализовавших врожденную инфекцию, и имеющих уровень СРБ менее 5 мг/л, составила 89,1%. Прогностическая значимость положительного результата составила только 24,1%. Диагностическая информативность остается сомнительной и ограничивает его использование в качестве диагностического критерия. Но высокая специфичность теста СРБ полезна для включения диагноза в число возможных случаев положительного результата.

Таким образом, тесты на пресепсин и прокальцитонин можно использовать как маркеры ранней неонатальной инфекции в первые сутки жизни после рождения недоношенного ребенка. СРБ имеет низкую диагностическую информативность в первые сутки жизни у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации для диагностики внутриутробной инфекции.

Диагностическая и прогностическая значимость лабораторных показателей у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, с ранним неонатальным (внутриутробным) сепсисом представлена в таблице 21.

Таблица 21 - Диагностическая и прогностическая значимость лабораторных показателей у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации с ранним неонатальным (внутриутробным) сепсисом

Лабораторные показатели	ДЧ (Se)	ДС (Sp)	ПЗ+ (PPV)	ПЗ- (NPV)
ПС > 935 пг/мл	88,9%	97,7%	88,8%	87,7%
ПКТ > 8,7 нг/мл	41,2%	82,9%	41,1%	84,1%
СРБ > 10 мг/л	42,8%	90,9%	60,0	83,3%
Лейкоциты <5,0 $\times 10^9$	32,8%	95,4%	60,0%	79,2%
Тромбоциты <180,0 $\times 10^9$	32,8%	66%	28,6%	78,4%
Лейкоцитоз > 30,0 $\times 10^9$	18,6%	75%	26,7%	76,7%
Лактат > 5,0 ммоль/л	35,7%	88,6%	50%	81,3%
Гипогликемия <2,6 ммоль/л	28,6%	70,5%	23,5%	75,6%
Гипергликемия >11,5 ммоль/л	47,1%	90,9%	66,6%	87,0%

Самой высокой диагностической и прогностической значимостью из лабораторных маркеров сепсиса является тест на пресепсин. Его следует

применять для ранней диагностики заболевания. Диагностическими и прогностическими маркерами сепсиса также являются прокальцитонин с уровнем > 8,7 нг/мл, С реактивный белок с концентрацией > 10 мг/л, лейкоцитоз более  $30,0 \times 10^9$ , лейкопения менее  $5,0 \times 10^9$ , тромбоцитопения менее  $180,0 \times 10^9$ , гипогликемия менее 2,6 ммоль/л, гипергликемия с уровнем более 11,5 ммоль/л. Чувствительность данных маркеров ниже, но они обладают высокой специфичностью.

При проведении корреляционного анализа между уровнями СРБ, ПКТ и ПС у детей двух групп, мы выявили сильную прямую корреляционную связь между высокими концентрациями пресепсина и СРБ при внутриутробном сепсисе ( $r_{xy} = 0,4$ ;  $p = 0,01$  при уровне вероятности 95%). Слабая корреляционная связь была обнаружена между высокими уровнями пресепсина и прокальцитонина ( $r_{xy} = 0,03$ ;  $p = 0,004$ ). Положительная корреляция между ПС и СРБ была наиболее сильной у пациентов с сепсисом и отсутствовала у детей с пневмонией. Это указывает на высокую специфичность прокальцитонина и СРБ при внутриутробном сепсисе.

Для определения этиологической структуры внутриутробных инфекций, проводилось исследование методами ИФА и ПЦР на специфические внутриутробные инфекции и бактериологическое исследование перед назначением антибактериальной терапии. Материалами для исследования являлись кровь, моча, носоглотка, мокрота, ликвор (при поражении ЦНС). В таблице 22 приведена этиологическая структура внутриутробной пневмонии.

Таблица 22 - Этиологическая структура внутриутробной пневмонии

Этиологические агенты	Абс.	М±m%
Моноинфекции		
CMV	2	4,5±3,1
Ch. trachomatis	3	6,8±3,8
Mycoplasma hominis	2	4,5±3,1
Staphilococcus epidermidis	2	4,5±3,1
Streptococcus haemolyticus	1	2,3±2,3
E.colli	1	2,3±2,3
Enterobacter aerogenes	1	2,3±2,3
Микстинфекции		
CMV + ch. trachomatis	1	2,3±2,3
CMV+ mycoplasma hominis	1	2,3±2,3
Ch. trachomatis + E.colli	1	2,3±2,3
Mycoplasma hominis + Enterobacter aerogenes	1	2,3±2,3
Staphilococcus epidermidis +Protey	1	2,3±2,3
Ch. trachomatis + Streptococcus haemolyticus	2	4,5±3,1
Staphilococcus epidermidis + Enterobacter aerogenes	1	2,3±2,3
Candida albicans+Citrobacter	1	2,3±2,3

У детей с внутриутробной пневмонией, в 25 (56,8%) случаях были верифицированы этиологические агенты инфекционных возбудителей. В ИФА

крови в подавляющем большинстве (95%) случаев выявлялись антицитомегаловирусные и антигерпетические иммуноглобулины класса G в титрах, превышающих оптическую плотность критической величины в 20 и более раз. При этом антитела класса M детектированы лишь у 4-х детей. При проведении ПЦР диагностики на ДНК возбудителей у 3-х детей была верифицирована ДНК ЦМВИ в крови.

Специфическая бактериальная моноинфекция представлена в виде хламидийной и микоплазменной инфекции. Антигены *Ch. trachomatis* и *M.hominis* в моче были обнаружены у 5-х детей, что составило 11,4%.

При бактериологическом исследовании у новорожденных детей была диагностирована неспецифическая бактериальная моноинфекция у 5 (11,4%) детей в виде инфекции *Staphylococcus* (2 детей), *Streptococcus* (1), *E.colli* (1) и *Enterobacter aerogenes* (1).

Микстинфекция была выявлена почти у каждого пятого ребенка (18,2%) с внутриутробной пневмонией. При этом отмечались ассоциации вирусной и специфической бактериальной инфекции (ЦМВИ+ хламидиоз, ЦМВИ+микоплазмоз), специфической бактериальной и неспецифической бактериальной инфекции Грам - положительной и Грам- отрицательной флоры.

В таблице 23 представлено соотношение моно и микстинфекций при внутриутробной пневмонии.

Таблица 23 - Соотношение моно и микстинфекций у детей с внутриутробной пневмонией

Моноинфекции	Микстинфекции	P
12 (27,2± 6,7%)	8 (18,2±5,8% )	>0,05

При внутриутробной пневмонии моно и микстинфекции встречались в почти одинаковом проценте случаев, без статистически значимых различий .

Результаты серологического, молекулярно-биологического и бактериологического методов исследования при внутриутробном сепсисе показаны в таблице 24.

Таблица 24 - Этиологическая структура внутриутробного сепсиса у новорожденных первой группы

Этиологические агенты	Абс.	M±m%
Моноинфекции		
Грамм + бактериальная флора		
1	2	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	7,1±6,9
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1	7,1±6,9
Микст-инфекции		
<i>Ch. trachomatis</i> + <i>E.colli</i>	1	7,1±6,9
CMV + <i>Enterobacter aerogenes</i>	1	7,1±6,9

Продолжение таблицы 24

1	2	3
CMV + Staphilococcus epidermidis	2	14,3±9,4
Ch. trachomatis + Clebsiella	2	14,3±9,4
Candida albicans+ Citrobacter	1	7,1±6,9

У детей с сепсисом в 11 (78,6%) случаев подтверждена моно и микстинфекция. Моноинфекция представлена в виде неспецифической Грам положительной бактериальной флоры Staphilococcus (1), Streptococcus (1). Микстинфекция (ассоциации вирусных с бактериальными инфекциями специфической и неспецифической этиологии) диагностирована у 7-х новорожденных.

Соотношение моно и микстинфекций у детей с внутриутробным сепсисом отмечено в таблице 25.

Таблица 25 - Соотношение моно и микстинфекций у детей с внутриутробным сепсисом

Моноинфекции	Микстинфекции	P
2(14,3±9,4%)	7 (50,0±13,4%)	<0,05
Примечание - p<0,05 – достоверность различий между показателями сравниваемых групп		

Соотношение моно- и микстинфекций у новорожденных с внутриутробным сепсисом показывает, что достоверно чаще отмечаются микстинфекции, нежели моноинфекции (p<0,05).

Характер изменений в последах у детей с внутриутробной инфекцией представлен в таблице 26.

Таблица 26 - Характер изменений в последах у детей с внутриутробной инфекцией

Структура изменений	1 группа (n-44)	2 группа (n-14)	P
Аномалии отделения последа			
1	2	3	4
Приращение плаценты	2 (4,5±3,1)	1(7,1±6,9)	>0,05
Патология пупочного канатика			
Гипоплазия пупочного канатика	3 (6,8±3,4)	2 (14,3±9,4)	>0,05
Расстройства маточно-плацентарного кровотока			
Тромбоз межворсинчатого пространства	5 (11,4±4,8)	3 (21,4±10,9)	>0,05
Инфаркт	4 (9,1±4,3)	2 (14,3±9,4)	>0,05
Афункциональная зона	8 (18,2±5,8)	6 (42,8±13,2)	<0,05
Воспаление плодных оболочек			
Хориоамнионит	3 (6,8±3,4)	4 (28,5±12,0)	>0,05
Хорионит	5 (11,4±4,8)	6 (42,8±13,2)	<0,05

Продолжение таблицы 26

1	2	3	4
Интервиллезит	12 (27,3±6,7)	6 (42,8±13,2)	>0,05
Воспаление плаценты			
Децуидит	15 (34,0±7,1)	13 (92,8±6,9)	<0,001
Васкулит	12 (60,9±7,2)	9 (64,3±12,8)	>0,05
Виллузит	2 (4,5±3,1)	3 (21,4±10,9)	<0,02
Воспаление пуповины			
Фуникулит	7 (41,3±7,3)	6 (42,8±13,2)	>0,05
Нарушения созревания ворсинчатого дерева			
Промежуточные незрелые ворсины	12 (27,3±6,7)	5 (35,7±12,8)	>0,05
Недоразвитие терминальных ворсин	8 (18,2±5,8)	7 (50,0±13,4)	<0,05
Преждевременное созревание ворсин	5 (11,4±4,8)	6 (42,8±13,2)	<0,05
Дистрофические изменения в плаценте			
Петрификаты в стромах ворсин	4 (9,1±4,3)	2 (14,3±9,4)	>0,05
Отложения фибрина в стромах ворсин	3 (6,8±3,4)	1(7,1±6,9)	>0,05
Плацентарная недостаточность			
ХПН	40 (90,9±4,3)	14 (100±0)	>0,05
Субкомпенсированный	18 (45,0±7,9)	2 (14,3±9,4)	<0,02
декомпенсированный	22 (55,0±7,9)	12 (85,7±9,4)	<0,05
Примечание - $p < 0,05$ , $p < 0,02$ и $p < 0,001$ – достоверность различий между показателями сравниваемых групп			

При макроскопическом и микроскопическом патоморфологическом исследованиях последов выявлены в двух сравниваемых группах без статистически значимых различий: аномалии отделения последа в виде приращения плаценты, патология пупочного канатика в виде гипоплазии, расстройства маточно-плацентарного кровотока в виде тромбоза межворсинчатого пространства, инфаркта, дистрофические изменения в плаценте в виде петрификатов и отложений в стромах ворсин, а также воспалительный процесс в пуповине в виде фуникулита.

Выраженные инфекционно-воспалительные изменения в плаценте в виде париетального и базального децуидита ( $p < 0,001$ ), хорионита ( $p < 0,05$ ), виллузита ( $p < 0,02$ ) достоверно чаще отмечались в последах у детей с врожденным сепсисом по сравнению с последами у детей с внутриутробной пневмонией. Необходимо отметить, что характер изменений в последах при внутриутробном сепсисе был преимущественно гнойно-некротического характера, тогда как при пневмонии серозно-гнойного характера.

Расстройства маточно-плацентарного кровотока в виде афункциональной зоны достоверно чаще отмечались во второй группе в сравнении с первой группой ( $p < 0,05$ ).

Хроническая плацентарная недостаточность в виде субкомпенсированной формы статистически чаще регистрировалась при внутриутробной пневмонии ( $p < 0,02$ ), и, наоборот, декомпенсированная форма – при внутриутробном сепсисе ( $p < 0,05$ ). Нарушения созревания ворсин хориона в виде преждевременного созревания и недоразвития терминальных ворсин документированы достоверно чаще в последах у детей с сепсисом, чем у детей с внутриутробной пневмонией ( $p < 0,05$ ).

Наши исследования согласуются с исследованиями Цинзерлинга В.А. с соавторами (2014), в которых инфицирование последов отмечалось при ранних преждевременных родах во всех случаях (100%), а при преждевременных родах при гестационном сроке 28–36 недель - в 97,35%. Признаки восходящей амниотической инфекции в виде гнойного хориоамнионита, мембранита, децуидита отмечены в 80,6% случаев при ранних преждевременных родах, то есть при сроке от 22 до 28 недель беременности, в 58,6% – при преждевременных родах со сроком беременности 28–36 недель [196]. Таким образом, при преждевременном родоразрешении в последах в большинстве случаев отмечаются признаки восходящей амниотической инфекции, которая может рассматриваться как одна из ведущих причин невынашивания беременности.

Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия с первых часов жизни была назначена всем детям с положительными результатами маркеров инфекционного процесса.

У 7 (12%) новорожденных обнаружены врожденные пороки сердца (6 детей с ДМЖП) и у 1 ребенка - ВПР ЖКТ (атрезия ануса). Ребенок с ВПР ЖКТ переведен в хирургический стационар.

Для лечения синдрома дыхательных расстройств, применялась заместительная терапия экзогенным сурфактантом всем детям с сепсисом и 63% детям с пневмонией.

У 39,6% новорожденных диагностированы фетальные коммуникации (ОАП, ООС), из них у 21,4% детей с сепсисом подтверждены гемодинамические нарушения, требовавшие длительной ИВЛ с жесткими параметрами, что явилось причиной продолжительной госпитализации детей ( $13,6 \pm 5,2\%$  в первой группе против  $57,1 \pm 13,2\%$  во второй группе,  $p < 0,05$ ). Среди детей с гемодинамическими нарушениями, сурфактант повторно получили 14,3% детей.

При внутриутробном сепсисе на вторые - третьи сутки жизни достоверно чаще мы регистрировали геморрагический синдром с нарушениями системы гемостаза в виде ВЖК, кровоточивости из мест инъекций, желудочно-кишечного и легочного кровотечений по сравнению с детьми с внутриутробной пневмонией ( $57,1\%$ ;  $p < 0,05$ ), метаболические нарушения (100% против 68,2%;  $p < 0,05$ ), нарушения углеводного обмена в виде гипогликемии и гипергликемии ( $85,7\%$  против 38,6%;  $p < 0,05$ ), системную гипотензию (50% против 18,2%;  $p < 0,05$ ), анемию (42,8% против 22,7%), гипотермию и гипертермию (60% против 4,5%  $p < 0,05$ ), апное (35,7% против 9,0%;  $p < 0,05$ ).

При нейровизуализации были обнаружены гипоксически-ишемические изменения в головном мозге (65,6%), внутрижелудочковые кровоизлияния второй степени (38%). ВЖК третьей-четвертой степени диагностированы у 6 больных (5 из них дети с врожденным сепсисом). У 3-х детей с внутриутробным сепсисом верифицирован гнойный менингит. В 2-х случаях выявлялись проявления вентрикулита на НСГ.

На 3 сутки жизни с целью полного исключения внутриутробной бактериальной инфекции, всем 95 новорожденным детям проводились исследования общего анализа крови, а также уровней маркеров инфекционного процесса в динамике. Нормальные показатели лейкоцитарного индекса в сочетании с нормальными уровнями маркеров инфекционного процесса, дали нам основание отменить антибактериальную терапию у детей с РДС.

При верификации специфических внутриутробных инфекций вирусной и бактериальной этиологии, проводилась комбинированная этиотропная терапия. При микоплазменной и хламидийной этиологии осуществлялась замена стартовой антибактериальной терапии на антибиотики ряда макролидов (внутривенно, в последующем пероральный прием эритромицина). Диагностированная микстинфекция, представленная специфической и неспецифической бактериальной флорой, позволила также заменить стартовую антибактериальную терапию на антибиотики широкого спектра действия в комбинации с макролидами, согласно результатам чувствительности к антибиотикам.

Моно ЦМВ - инфекция, верифицированная у 2-х детей с внутриутробной пневмонией, протекала в сочетании с ЦМВ-гепатитом средней тяжести, что дало нам основание провести курс противовирусной терапии ганцикловиром согласно клиническому протоколу МЗ и СР РК (Протокол № 9 от «15» сентября 2015 года).

При микстинфекции в сочетании с ЦМВ-инфекцией, не отмечалось клинических проявлений специфической инфекции, в связи с чем осуществлялась только антибактериальная терапия с антибиотикочувствительностью. Вероятнее всего, субклиническая форма ЦМВИ, обладающая иммунодепрессивным действием, способствовала возникновению ранней неонатальной (внутриутробной) инфекции.

Приводим клинический пример.

*Ребенок (мальчик), К, родился с весом - 1253 гр., ростом - 39 см, окружность головы - 27 см, окружность груди - 25 см, с оценкой по шкале Апгар 3 - 5 баллов (по шкале Сильвермана 7-8 баллов).*

*Данные анамнеза женщины: от 2 беременности, 2 родов. На учете по беременности состояла в ГП № 10 с 21 недели. Беременность протекала на фоне: 20 недель - низкая плацентация.*

*Данные анамнеза родов: Проведение кесарева сечения в сроке 29 недель + 2 дня. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Безводный период 62 часа 35 минут. Хориоамнионит. Околоплодные воды зеленые с неприятным запахом.*

*Состояние ребенка при рождении крайне тяжелое за счет перенесенной асфиксии, клиники РДС I-го типа, ателектазов легких, ДН III степени, поражения ЦНС на фоне недоношенности и незрелости. Ребенок в ступоре. В опер.блоке оказана первичная*

реанимационная помощь. На 15-й минуте жизни произведена сурфактант – заместительная терапия препаратом «Сурванта». Переведен в ОРИТН. Продолжена аппаратная ИВЛ в режиме SIMV/P.

В 1 – е сутки жизни, состояние с отрицательной динамикой за счет реализации ДВС – синдрома, нарастания симптома интоксикации, стойкой десатурации до 74%, режим ИВЛ преведен в режим НФО. Начата кардитоническая терапия. Ребенку проведено обследование на маркеры инфекционного процесса в первые 6 часов после рождения: ПС - 1200 нг/мл, ПКТ- 6,5 нг/мл, СРБ- 8,1. Выставлен диагноз внутриутробного сепсиса, учитывая анамнестические данные, клинику и высокий уровень пресепсина, назначена стартовая антибактериальная терапия. В динамике к концу первых суток жизни, у ребенка отмечался ДВС-синдром в виде легочного кровотечения, в связи, с чем введена трансфузия свежезамороженной плазмы. Учитывая реализацию анемического синдрома вследствие геморрагического синдрома, проведена трансфузия эритроцитной лейкофильтрованной взвеси, А (II) вторая Rh(+) положительная в дозе 28,0 мл.

На третьи сутки жизни, определение маркеров инфекционного процесса в динамике показало повышение уровня ПКТ до 12 нг/мл, СРБ до 19 мг/л, незначительное снижение уровня ПС до 1065 нг/мл.

На третьи, четвертые сутки жизни отмечался геморрагический синдром, в связи, с чем неоднократно вводилась свежезамороженная плазма, продолжалась антибактериальная, кардитоническая терапия, парентеральное питание.

На рентгенограмме органов грудной клетки диагностирована двухсторонняя очаговая пневмония.

При санации из эндотрахеальной трубки, наличие гнойной мокроты в большом количестве сохраняется. Признаки воспалительного процесса в лабораторных данных удерживаются.

Результаты бакпосева крови и мочи - *Streptococcus haemolyticus* 10<sup>7</sup>. Чувствительность к меропенему, цефтриаксону, цефепиму, ципрофлоксацину.

ПЦР крови на ВУИ верифицирована ДНК ЦМВИ.

В зависимости от результатов бактериологического посева, произведена замена антибактериальной терапии. Учитывая отсутствие клинических данных за ЦМВИ, было принято решение воздержаться от противовирусной терапии. Однако отмечалось тяжелое торпидное течение сепсиса, которое поддерживалось субклинической ЦМВИ, в связи, с чем проведен курс иммунотерапии Неоцитотектом.

На 7 сутки жизни отмечалась незначительная положительная динамика в виде снижения уровня ПС до 600 нг/мл, ПКТ- до 10 нг/мл, СРБ- 12,8 мг/л.

Лишь в возрасте 21 суток 6 часов 29 минут, ребенок экстубирован и переведен на назальный СРАР.

В возрасте 23 суток 4 часов 22 минут жизни, ребенок снят с назального СРАР на диффузную подачу увлажненного кислорода.

Гистологическое исследование плаценты показало ХПН, декомпенсированную форму, диффузный гнойно-некротический хориоамнионит с диффузной лейкоцитарной инфильтрацией субхориальной части межворсинчатого пространства. Массивные поля афункциональной паренхимы (рисунок 10).

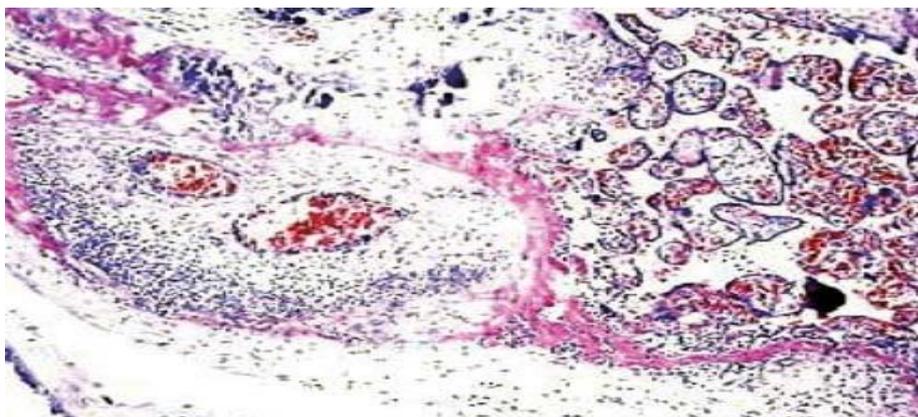


Рисунок 10 - Диффузный гнойно-некротический хориоамнионит. Гематоксилин-эозин, увел. x 200

Данный клинический пример представляет яркий случай раннего неонатального (внутриутробного) сепсиса вирусной (ЦМВИ) и бактериальной этиологии у недоношенного ребенка, маловесного к сроку гестации с очень низкой массой тела.

Полученные результаты традиционных общеклинических, биохимических и дополнительных иммунологических методов исследования позволили сделать вывод, что тестами с наиболее высокой диагностической информативностью при сепсисе у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, являются лейкопения менее  $5,0 \times 10^9$  в 1 мкл, самые высокие показатели пресепсина (935 пг/мл. и более), прокальцитонина (8,7 нг/мл и более) и СРБ  $\geq 10$  мг/л в сыворотке крови. Уровни прокальцитонина более 8,7 нг/мл, СРБ  $\geq 10$  мг/л целесообразно использовать в качестве дополнительных критериев диагностики и прогнозирования тяжести врожденного сепсиса.

#### **4.2 Комплексная оценка значимости инвазивных и неинвазивных маркеров инфекционного процесса в ранней диагностике НЭЖ у маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных детей**

Некротический энтероколит является одним из серьезных инфекционных заболеваний, развивающихся при выхаживании недоношенных детей, особенно у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Своевременная диагностика НЭЖ имеет значение для назначения адекватного лечения и улучшения исходов. Из методов диагностики у недоношенных детей, предпочтение отдается неинвазивным методам.

В последнее время обсуждается внедрение в практику определение биологических маркеров воспаления, одним из которых является фекальный кальпротектин [197,198]. Гемоглобин/гаптоглобиновый комплекс представляет практический интерес как маркер язвенного процесса в кишечнике [199,200].

В наших исследованиях, у всех 95 маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных было проведено неинвазивное обследование в кале маркеров фекального кальпротектина (маркер воспаления в кишечнике) и гемоглобин-гаптоглобин комплекса (маркер язвенного процесса в кишечнике)

на 5 сутки жизни с целью исключения поздней неонатальной инфекции в виде некротического энтероколита. При этом положительные результаты выявлены у 21 (22,1%), резко положительные результаты - у 7 (7,4%) и отрицательные результаты - у 67 (70,5%) детей (таблицы 27, 28).

Контрольную группу составили 20 маловесных к сроку гестации недоношенных детей аналогичного возраста, находившихся в ОРИТн ЦП и ДКХ. Этим детям не проводились исследования маркеров воспаления в кишечнике, но стабилизация их состояния и выхаживание осуществлялись согласно клиническому протоколу.

Таблица 27 - Показатели уровня маркеров воспаления в кишечнике ФК у обследованных маловесных новорожденных

Показатели	Положительный тест (T1 50 мг и выше)	Резко положительный тест T2 200 мг и выше	Отрицательный тест
ФК	21 (22,1%)	7 (7,4%)	67 (70,5%)

Неинвазивный тест на маркер воспаления в кишечнике ФК оказался положительным у 22,1% больных, резко положительным у 7,4% и отрицательным у большинства (70,5%) обследованных детей.

Таблица 28 - Показатели уровня маркеров воспаления в кишечнике HbHp у обследованных маловесных новорожденных

Показатели	Положительный тест	Отрицательный тест
HbHp	7 (7,4%)	88 (92,6%)

Маркер язвенного процесса HbHp в кишечнике был в большинстве случаев отрицательным, лишь в 7,4% - положительным. Положительные результаты HbHp совпали с резко положительными результатами ФК.

У всех 28 детей с положительными и резко положительными маркерами НЭК (ФК и HbHp), мы определяли в крови концентрацию ПКТ, ПС, СРБ (рисунки 11, 12; таблица 29).

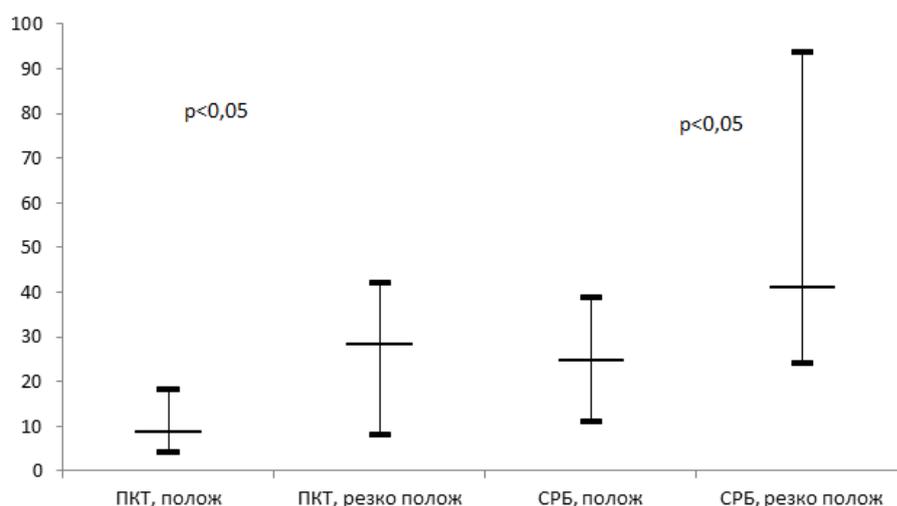


Рисунок 11 - Медиана уровней ПКТ, СРБ у новорожденных с положительными, резко положительными результатами ФК и НвНр (на 5 сутки жизни)

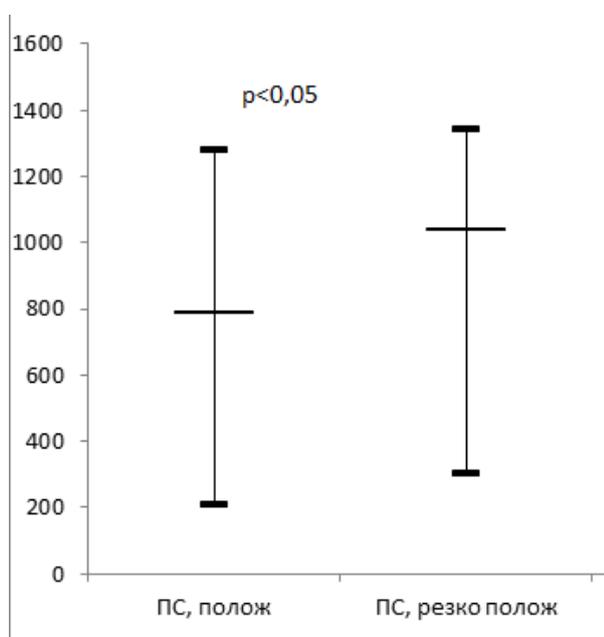


Рисунок 12 - Медиана уровня ПС у новорожденных с положительными, резко положительными результатами ФК и НвНр (на 5 сутки жизни)

Таблица 29 - Медиана уровней маркеров инфекционного процесса у новорожденных с положительными, резко положительными результатами ФК и НвНр (на 5 сутки жизни)

Маркеры	Полож. (Т1 50 мг и выше) (n-21)	Резко полож. (n-7)	P
1	2	3	4
ПКТ			<0,05
Медиана, нг/мл	8,82	28,5	

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4
25%-75% квартиль, нг/мл	4,2-18,4	8,1-42,2	
ПС			<0,05
Медиана, пг/мл	792,4	1045	
25%-75% квартиль, пг/мл	210,4-1280	304,1-1345	
СРБ			<0,05
Медиана, мг/л	24,8	41,2	
25%-75% квартиль, мг/л	11,2-38,7	24,1-93,8	
Примечание - $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями сравниваемых групп			

При сравнительном анализе медианы маркеров инфекционного процесса, мы выявили статистически достоверно высокий уровень пресепсина, прокальцитонина и СРБ у детей при резко положительном тесте ФК по сравнению с детьми с положительными результатами ФК.

Отмечена прямая сильная корреляционная связь показателей средних уровней прокальцитонина (М -28,5) и пресепсина (М -1045) у детей с резко положительным тестом фекального кальпротектина ( $r_{xy} = 0,74$  при уровне вероятности  $p-95\%$ ), а также между средними уровнями прокальцитонина (М -8,82) и С-реактивного белка (М -24,8) при резко положительном тесте Т2 200 мг и выше ( $r_{xy} = 0,8$  при уровне вероятности  $p-98\%$ ). Таким образом, выявлена сильная зависимость прокальцитонина как маркера бактериальной инфекции с С-реактивным белком и пресепсином как маркеров системного воспаления у детей с резко положительным тестом на ФК.

Нами проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей НЭК при средних и высоких уровнях маркеров системного инфекционного процесса и маркера воспаления кишечника.

В клинике у 60,7% детей с положительными и резко положительными маркерами отмечались срыгивания, 42,8%- метеоризм, патологическая потеря массы тела (35,7%). При этом у всех пациентов с резко положительными результатами маркеров НЭК имели место все эти симптомы. 35,7% пациентов в связи с ухудшением состояния были переведены на инвазивную ИВЛ, среди которых было 5 детей с резко положительными маркерами. Геморрагические осложнения и ухудшение показателей гемостаза имели место у всех детей с резко положительным тестом и 42,8% детей с положительными результатами маркеров. Геморрагический синдром проявлялся преимущественно в виде легочного, желудочно-кишечного кровотечений, ВЖК второй и третьей степени.

В гемограмме отмечались анемия (42,8%), лейкопения (25%), лейкоцитоз (32,1%), тромбоцитопения (14,3%). Гипергликемия выявлялась у 5 детей с

резко положительными результатами ФК и НбНр. Гиперлактатемия фиксировалась у большинства (75%) детей. Инотропная поддержка в связи с артериальной гипотензией проводилась каждому третьему ребенку (28,5%). Рентгенологические данные за НЭК подтвердились у всех детей с резко положительными маркерами.

Таким образом, из 95 обследованных на 5 сутки жизни и из 28 детей с положительными и резко положительными результатами ФК и НбНр, у 19 (20%) детей клинико-лабораторно-инструментальными методами исследования подтвержден НЭК.

Сравнительная оценка диагностической чувствительности, специфичности, прогностического значения положительного и отрицательного результата ФК и НбНр представлена в таблице 30.

Таблица 30 - Сравнительная оценка инвазивных и неинвазивных маркеров у детей с НЭК

Тесты	ДЧ (Se)	ДС (Sp)	ПЗ+ (PPV)	ПЗ- (NPV)
ФК Т1 50 мг и выше	89,4%	94,7%	89,5%	94,7%
ФК Т2 200 мг и выше	36,9%	98%	100%	94,8%
НбНр	36,8%	100%	100%	99%
СРБ, мг/л >44,6	26,3%	77,6%	22,7%	77,7%
ПКТ, нг/мл > 8,86	98,4%	92,1%	68,4%	92,1%
ПС, пг/мл >870	57,9%	89,5%	58,1%	88,3%

В представленной таблице показано, что диагностической и прогностической значимостью НЭК обладает фекальный кальпротектин с уровнем 50 мг и выше. ФК с уровнем 200 мг и выше, а также НбНр являются высокоспецифичными маркерами НЭК с высокой прогностической значимостью, но обладают меньшей чувствительностью. Их можно применять как неинвазивные маркеры НЭК. Из инвазивных маркеров системного инфекционного процесса, диагностическое и прогностическое значение имеет прокальцитонин с уровнем > 8,86 нг/мл.

В зависимости от гестационного возраста, большинство 14 (73,7%) заболевших детей некротическим энтероколитом, родились при низких гестационных сроках (24-30 недель) с экстремально низкой массой тела в сочетании с ЗВУР. ¼ детей (26,3%) имели гестационный возраст 31-34 недель и низкую массу тела, несоответствующую к сроку гестации. 58% детей с НЭК были мальчиками, 42% - девочки.

Подтверждение диагноза НЭК явилось обоснованием для отмены энтеральных нагрузок, усиления антибактериальной терапии, назначения парентерального питания. Перед заменой антибактериальной терапии

проводились исследования бактериологического посева крови, мочи, мокроты, носоглотки.

Результаты бактериологических исследований у детей с НЭК представлены в таблице 31.

Таблица 31 - Этиологическая структура НЭК у детей

Этиологические агенты	Абс.	M±m%
Моноинфекции		
Грам + бактериальная флора		
Escherichia coli	2	10,0±6,7
Enterobacter aerogenes	1	5,0±4,9
Candida albicans	2	10,0±6,7
Микст-инфекции		
Enterobacter aerogenes + Staphilococcus epidermidis	1	5,0±4,9
Клебсиелла+ Streptococcus	2	10,0±6,7
Candida + Enterobacter aerogenes	2	10,0±6,7

У 50% детей с НЭК подтверждена моно и микстинфекция. Моноинфекция представлена в виде неспецифической Грам- отрицательной условно-патогенной бактериальной и грибковой флоры.

Микстинфекция (ассоциация бактериальной грам- положительной и грам-отрицательной флоры и кандидозной инфекции) диагностирована у 5-х новорожденных.

Соотношение моно и микстинфекций у детей с НЭК показано в диаграмме (рисунок 13).

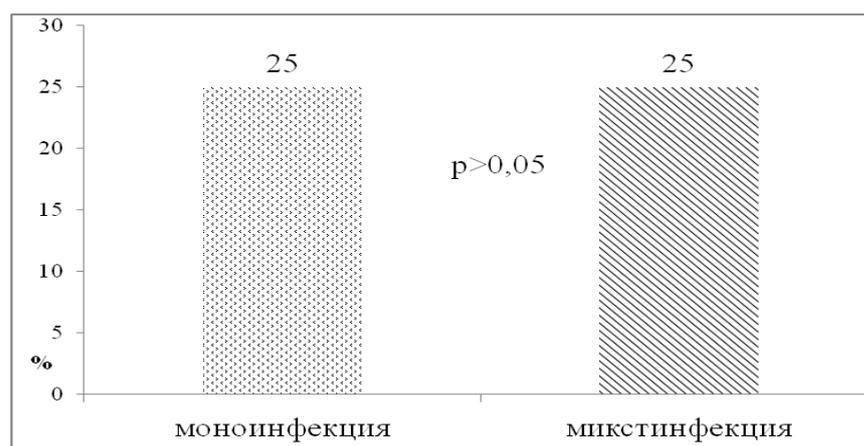


Рисунок 13 - Соотношение моно и микстинфекций у детей с НЭК

Соотношение моноинфекций и микстинфекций у новорожденных с некротическим энтероколитом показывает отсутствие статистически значимых различий встречаемости моно- и микстинфекций ( $p > 0,05$ ).

Лечение детей с НЭК проводилось согласно клиническому протоколу № 16 от 29.11.2016г. «Некротический энтероколит у новорожденного». При этом коррекция этиотропной антибактериальной терапии осуществлялась своевременно с учетом антибиотикочувствительности.

При исследовании уровня ФК в динамике после лечения, нами отмечено статистически значимое снижение уровня фекального кальпротектина во всех наблюдениях (от  $p < 0,005$  до  $p < 0,001$ ).

При одновременном определении HbHp-комплекса в кале у данной группы детей, отрицательный тест был обнаружен у большинства (73,7%) детей. Это указывает на раннюю обратимую стадию заболевания без язвенного процесса в кишечнике.

После проведенного лечения на 10 сутки жизни, отмечалось клиническое улучшение в виде купирования симптомов НЭК. Количество детей с отрицательным тестом достоверно увеличивается (93,3% против 73,7%;  $p < 0,01$ ), и, наоборот, с положительным тестом уменьшается (6,7% против 26,7%;  $p < 0,005$ ). Полученные данные еще раз подтверждают обратимость изменений в кишечнике и эффективность своевременной этиопатогенетической терапии НЭК у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

При комплексном контрольном обследовании крови на маркеры инфекционного процесса на 10 сутки жизни, после проведенного лечения имело место снижение их концентрации (таблица 32).

Таблица 32 - Медиана уровней маркеров инфекционного процесса у новорожденных с положительными, резко положительными результатами ФК и HbHp (на 10 сутки жизни)

Маркеры	Полож. (T1 50 мг и выше) (n-21) ФК и HbHp	Резко полож. (n-7) ФК и HbHp	P
ПКТ			>0,05
Медиана, нг/мл	3,1	6,2	
25%-75% квартиль, нг/мл	1,8-4,4	4,1-8,3	
ПС			>0,05
Медиана, пг/мл	237,6	388	
25%-75% квартиль, пг/мл	107-631	236-940	
СРБ			<0,05
Медиана, мг/л	4,2	13,8	
25%-75% квартиль, мг/л	0-9,1	9,8-15,7	
Примечание - $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями сравниваемых групп			

В динамике на 10 сутки жизни прослеживается значительное уменьшение уровней пресепсина, прокальцитонина за исключением СРБ. Сохраняющийся достоверно высоким уровень СРБ ( $p < 0,05$ ) у детей с резко положительными результатами маркеров инфекционного процесса по сравнению с детьми с

отрицательными результатами, можно объяснить его поздним появлением в ответ на системное воспаление.

Полное излечение с благоприятным исходом отмечено у 17 детей основной группы, так как некротический энтероколит диагностирован рано в первую стадию заболевания.

Приводим клинический пример.

*Ребенок О., история развития новорожденного № 5388, родился в Центре перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы от женщины 29 лет, от пятой беременности, третьих родов, с весом-927 гр, ростом-30 см, окружностью головы-26 см, окружностью груди-24 см, по Апгар-4/6 баллов.*

*Из анамнеза матери: В 1998г и 2000г беременности закончились самостоятельными родами, дети живы, без особенностей, в 2001г и 2010г - медицинский аборт. На диспансерном учете состояла с 14 недель беременности. Данная беременность протекала на фоне артериальной гипертензии 2 степени, риск 2, ожирение 2 степени. В 27-28 недель гестации получила стационарное лечение в терапевтическом отделении. По данным УЗИ фетоплацентарная недостаточность и синдром задержки внутриутробного развития плода. В 30 недель по доплерометрии - нарушение маточно-плацентарного кровотока и плодово-плацентарного кровотока 2 степени, по поводу чего родоразрешение произведено экстренно путем операции кесарева сечения в сроке 30 недель +5 дней.*

*Состояние ребенка при рождении крайне тяжелое за счет РДС 1 типа, ДН 3 степени, на фоне недоношенности и незрелости в сроке гестации 30 недель и задержки внутриутробного развития. В ОРИТН ребенок получил сурфактант-заместительную терапию «Куросурф» из расчета 200 мг/кг, после чего был взят на аппаратную вентиляцию. Получал грудное молоко через желудочный зонд, профилактику геморрагического синдрома (витамин К), профилактику апноэ недоношенных (кофеин-бензоат), парентеральное питание (глюкоза 10%, аминокислоты инфант 10%, липофундин 10% и электролиты). С рождения находился на кардиотонической терапии (дофамин 4%).*

*В первые сутки жизни проведено комплексное обследование на маркеры инфекционного процесса. Результаты: пресепсин – 528 пг/мл, прокальцитонин 6,2 нг/мл, СРБ -5 мг/л. Назначена стартовая антибактериальная терапия (амписид, гентамицин). Клинико-рентгенологически подтвержден диагноз внутриутробной пневмонии. На 2-й день жизни был экстубирован с переводом на назальную вентиляцию. На 3-й день жизни состояние ребенка расценивалось как тяжелое, стабильное. Гистология послеродового легкого: серозно-гнойный базальный децидуит, субкомпенсированная форма хронической плацентарной недостаточности.*

*В динамике на 5 день жизни отмечается ухудшение в состоянии ребенка за счет присоединения симптомов интоксикации. В тот же день проведено тестирование на маркеры инфекционного процесса в динамике. При этом выявлено повышение уровня пресепсина до 918 пг/мл, прокальцитонина до 9,1 нг/мл и СРБ до 15,4 мг/л. Назначены бактериологический посев крови, мочи, проведена коррекция антибактериальной и посиндромной терапии.*

*Осуществлялась неинвазивная экспресс-диагностика путем исследования фекального кальпротектина и гемоглобин-гаптоглобинового комплекса в пробе кала. Концентрация кальпротектина в кале составила выше  $\geq 50$  мг/г (видна контрольная С и тестовая линии Т1) при отсутствии гемоглобина и/или комплекса гемоглобин/гаптоглобина в пробе кала, что позволило нам диагностировать раннюю обратимую стадию НЭК I А стадия по классификации Walsh M., Kleigman.*

*В динамике на фоне проводимого лечения имело место улучшение в общем состоянии ребенка. Ребенок стал активным, отмечались нормализация лабораторных показателей. На 10 день жизни проведено повторное исследование маркеров НЭК в пробе кала. В результате*

*исследования, отмечалось снижение концентрации кальпротектина до 50 мг/г и отрицательный результат гемоглобина и/или комплекса гемоглобин/гаптоглобина. При контрольном обследовании на маркеры сепсиса наблюдается снижение уровня пресепсина до 227 нг/мл, прокальцитонина - до 3,3 нг/мл, СРБ - до 5,2 мг/л.*

У данного ребенка с экстремально низкой массой тела на основании комплексного обследования на маркеры инфекционного процесса, мы выставили диагноз внутриутробной пневмонии. В динамике на 5 сутки жизни отмечается ухудшение в состоянии в связи с реализацией НЭК, который подтверждается лабораторными показателями и неинвазивной диагностикой. Своевременно проведенная коррекция в лечении способствовало благоприятному исходу.

У 2-х детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, несоответствующей к сроку гестации, перенесших тяжелую асфиксию в родах с развитием раннего сепсиса, отмечался летальный исход.

Не у всех детей контрольной группы с подозреваемым НЭК была назначена этиопатогенетическая терапия, так как требовалось рентгенологическое подтверждение заболевания, что привело к упущению времени своевременного лечения НЭК. У более ½ детей (53,3%) контрольной группы, усиление антибактериальной терапии было проведено во II-ю стадию заболевания, что отразилось на продолжительности пребывания в ОРИТ и исходах. Так, средняя продолжительность пребывания в ОРИТ новорожденных основной группы, составила  $12,0 \pm 5,3$  дней, в то время как в группе контроля длительность госпитализации детей в ОРИТ была в среднем  $18,0 \pm 6,0$  дней. Во второй группе 4 детей с осложненным НЭК были переведены в специализированный стационар хирургического профиля, у 6-и детей отмечался ДВС-синдром с последующим летальным исходом.

Таким образом, экспресс -методы неинвазивной диагностики (ФК, НбНр-комплекс) можно использовать, как маркеры раннего развития патологического процесса в кишечнике и рекомендуется внедрить их в качестве скрининга НЭК в неонатальном периоде у всех маловесных детей, пребывающих в ОРИТ и отделении патологии новорожденных. Из инвазивных маркеров системного инфекционного процесса, диагностическое и прогностическое значение имеют прокальцитонин и пресепсин. Наименее чувствительным в диагностике НЭК является С-реактивный белок. Диагностика НЭК в обратимую стадию заболевания позволит провести своевременное этиопатогенетическое лечение в комбинации с посиндромной терапией, что способствует сокращению продолжительности госпитализации в ОРИТ, снижению риска развития осложнений НЭК.

Ранняя диагностика НЭК у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, с помощью неинвазивных маркеров способствовало снижению летальности в 3 раза по сравнению с группой контроля (рисунок 14).

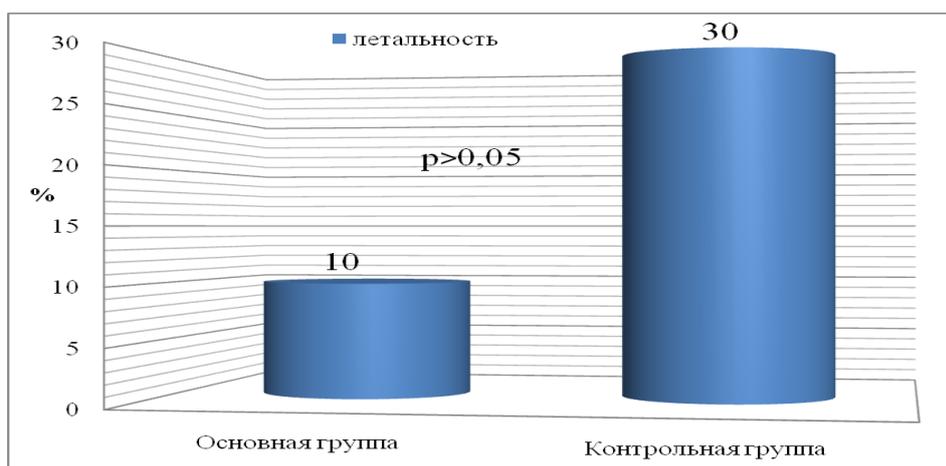


Рисунок 14- Показатель летальности у детей с НЭК

На основании результатов исследования клинико-диагностического и прогностического значения инвазивных и неинвазивных маркеров ранних и поздних неонатальных инфекций, нами разработан «Алгоритм диагностики неонатальной инфекции с учетом факторов риска у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации» (рисунок 15).

Согласно разработанному алгоритму, в первые сутки жизни после рождения недоношенному ребенку, маловесному к сроку гестации, с массой тела при рождении от 500-1500гр., поступившему в ОРИТн проводится комплекс обследования с целью исключения внутриутробной инфекции: общий анализ крови, исследования на маркеры инфекционного процесса: пресепсин, СРБ, бактериологический посев, ИФА и ПЦР на ВУИ. Из инструментальных методов исследования осуществляется рентгенография органов грудной клетки. Назначается стартовая антибактериальная терапия, поскольку у данной категории пациентов имеет место высокий риск возникновения ранней неонатальной инфекции.

В динамике на 3 сутки жизни, данному ребенку назначаются контрольные лабораторно-инструментальные исследования: ОАК, маркеры инфекционного процесса - ПС, СРБ, посев крови, мочи, носоглотки, мокроты, ликвора (при поражении ЦНС), ПЦР на ДНК ВУИ в зависимости от результатов ИФА, рентгенография органов грудной клетки. С целью исключения фетальных коммуникаций, всем детям осуществляется эхокардиография; для диагностики церебральных нарушений - нейросонография.

В разработанном алгоритме перечислены клинико-лабораторные признаки инфекционного процесса: стон /ретракции/десатурация, гипотермия ( $<36^{\circ}\text{C}$ ), тахикардия ЧСС  $>180$  уд/мин или брадикардия ЧСС  $<100$  уд/мин., уровень лактата  $> 3,0$  ммоль/л, гипогликемия, гипергликемия. При наличии у ребенка более 2-х признаков инфекционного процесса, а также при повышении уровня пресепсина в динамике на 3 сутки жизни, осуществляется замена антибактериальной терапии согласно клиническому протоколу № 10 МЗ и СР РК от 04.07.2014г. «Бактериальный сепсис новорожденного».

В последующем, в зависимости от результатов бактериологического посева и антибиотикочувствительности, проводится коррекция антибактериальной терапии. Перед заменой антибактериальной терапии, назначаются контрольные бактериологические посевы, при подозрении на менингит - посев ликвора. В случае верификации специфической ЦМВИ с клиническими проявлениями следует предусмотреть введение ганцикловира. При отсутствии клинических проявлений специфической вирусной инфекции, рекомендуется воздержаться от противовирусной терапии. При этом необходимо усилить антибактериальную терапию.

Если у ребенка имеют место более 2-х клиничко-лабораторных признаков диагностики инфекционного процесса, а также при повышении концентрации пресепсина на 3 сутки жизни, продолжается антибактериальная терапия до 7-10 дней с учетом чувствительности к антибиотикам, при диагностированном гнойном менингите этиотропное лечение длится до 21 дня.

При наличии у недоношенного ребенка, маловесного к сроку гестации, менее 2-х клиничко-лабораторных признаков системной инфекции и нормальном уровне пресепсина в динамике, отменяется антибактериальная терапия и назначается стандартный уход.

Всем преждевременно родившимся новорожденным с массой тела от 500-1500 гр., несоответствующей к сроку гестации, пребывающим в ОРИТн либо в ОПН, на 5 сутки жизни исключается риск возникновения поздней неонатальной инфекции в виде некротического энтероколита путем определения неинвазивных маркеров кишечного воспаления и язвенного процесса в кишечнике.

При положительных и резко положительных результатах фекального кальпротектина и гемоглобин-гаптоглобинового комплекса, у ребенка определяется в крови уровень маркера инфекционного процесса – прокальцитонина. Если результат неинвазивных маркеров отрицательный, следует воздержаться от инвазивной диагностики инфекции, назначается стандартный уход ребенка.

В случае повышенной концентрации прокальцитонина, проводятся лабораторно-инструментальные исследования для подтверждения степени тяжести НЭК: ОАК, посев крови, мочи, носоглотки, рентгенография в 2-х проекциях. Лечение НЭК проводится согласно клиническому протоколу МЗ и СР РК. Ребенок консультируется неонатальным хирургом. При нормальном уровне прокальцитонина и отсутствии клинических проявлений, осуществляется стандартный уход.

На 10 сутки жизни, ребенку с НЭК вновь проводится повторное исследование маркеров в пробе кала. В случае отрицательного результата ФК и НвНр, отменяется антибактериальная терапия, назначаются энтеральное питание и стандартный уход. При положительных и резко положительных результатах неинвазивных маркеров, повторно определяется в крови уровень прокальцитонина с последующей коррекцией терапии НЭК.

Таким образом, предлагаемый алгоритм дает возможность практическому

врачу -неонатологу диагностировать на ранних этапах неонатальную инфекцию у недоношенного ребенка, маловесного к сроку гестации, и прогнозировать риск ее возникновения с своевременным назначением и коррекцией лечения.

Приводим клинический пример применения алгоритма диагностики неонатальной инфекции с учетом факторов риска у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

*Ребенок, М (мальчик), история развития новорожденного №5305, родился путем операции кесарева сечения с весом 967 гр., ростом 36 см., окружностью головы 25 см., окружностью груди 20 см., с оценкой по шкале Апгар 4-6 баллов, поступил в ОРИТН.*

*Из анамнеза матери: На диспансерном учете по беременности с 10 недель.*

*В 11 недель беременности находилась на стационарном лечении с диагнозом угроза прерывания беременности.*

*В сроке 26 недель гестации на УЗИ плода диагностировано поперечное положение плода, синдром задержки развития плода по симметричному типу, в 30 недель на доплерометрии плода выявлено критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока 3 степени при нарушенном маточно-плацентарном кровотоке. Отмечается снижение P1-индекса пульсации в средней мозговой артерии, что свидетельствует о централизации кровообращения. В тот же день проведено экстренное кесарево сечения.*

*Состояние с рождения расценивалось как тяжелое за счет респираторных нарушений, обусловленных РДС I типа на фоне глубокой незрелости и недоношенности. Ребенок поступил в ОРИТН, помещен в условиях открытого реанимационного стола под лучистое тепло и подключен к аппаратной ИВЛ. Согласно клиническому протоколу, проведена сурфактант-заместительная терапия, назначено парентеральное питание и частичное энтеральное кормление.*

*С первых суток жизни проведено комплексное обследование на маркеры системной инфекции: уровень пресепсина - 1018 нг/мл, прокальцитонина - 11,2 нг/мл и СРБ - 15,4 мг/л. Обоснован диагноз внутриутробного сепсиса, назначена антибактериальная терапия.*

*При гистологическом исследовании последа выявлены гнойный хориоамнионит, гнойно-некротический париетальный децидуит, гнойный мембранит, декомпенсированная форма хронической фетоплацентарной недостаточности.*

*В динамике у ребенка развилась тяжелая пневмония с постоянным гнойным отделяемым из трахеобронхиального дерева, в связи с чем ребенок длительно находился на инвазивной ИВЛ. Бак.посев крови, мокроты - золотистый стафилококк  $10^7$ .*

*Ребенок обследован на маркеры инфекционного процесса повторно на 5-й день жизни. В динамике отмечено повышение уровня пресепсина до 1080 нг/мл, прокальцитонина до 12,2 нг/мл и СРБ до 25,8 мг/л. Экспресс-диагностика на НЭК показала положительный результат ФК (выше  $\geq 50$  мг/г) при отсутствии его клинико-лабораторных проявлений. В связи с этим была проведена коррекция антибактериальной терапии. На 7 день жизни у ребенка отмечалось ухудшение состояния в виде симптомов интоксикации и неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения. Ребенок не усваивал объем кормления, в связи, с чем мы провели экспресс-диагностику НЭК. Концентрация кальпротектина в кале составила выше  $\geq 200$  мг/г (видна контрольная С и тестовая линии T1 и T2) при положительном результате гемоглобина и/или комплекса гемоглобин/гаптоглобина в пробе кала. На основании клинико-лабораторных данных (ОАК-лейкопения,) и результатов экспресс-диагностики, мы диагностировали явную стадию НЭК II А стадия по классификации Walsh M., Kleigman. При бактериологическом посеве из носоглотки, верифицирована *Escherichia coli*  $10^7$ . При рентгенологическом исследовании брюшной полости, выявлено расширение кишечных петель с множественными горизонтальными уровнями, пневматоз кишечной стенки, в связи с этим вызван неонатальный хирург и усилена антибактериальная терапия с коррекцией посиндромной*

*терапии. При контрольном обследовании на маркеры инфекционного процесса, отмечаются снижение уровня прокальцитонина до 5,9 пг/мл, СРБ до 12,1 мг/л.*

*В динамике на фоне проводимого лечения имело место улучшение в общем состоянии ребенка. Ребенок стал активным, отмечались нормализация лабораторных показателей. На 10 день жизни проведено повторное исследование маркеров НЭК в пробе кала. В результате исследования отмечалось снижение концентрации кальпротектина до 50 мг/г и отрицательный результат гемоглобина и/или комплекса гемоглобин/гаптоглобина.*

Своевременная диагностика ранней и поздней неонатальной инфекции достигнута у 120 маловесных детей, что позволило провести своевременное эффективное лечение. Способ рассчитан на врачей неонатологов и может быть использован в стационарных условиях для ранней диагностики и прогнозирования ранней и поздней неонатальной инфекции, в том числе НЭК и назначения адекватного лечения.

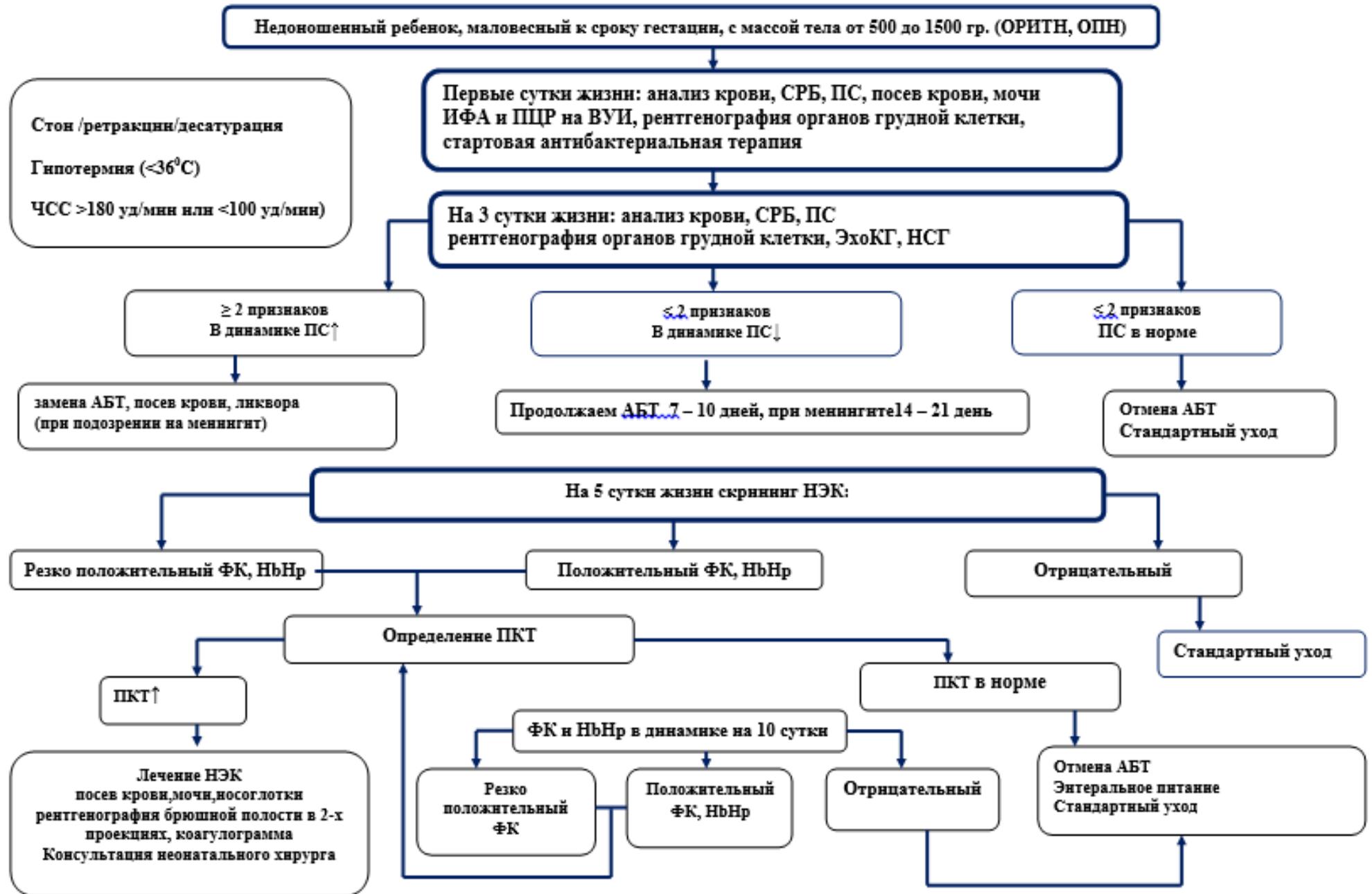


Рисунок 15 - Алгоритм диагностики неонатальной инфекции с учетом факторов риска у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации

## **5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИТАМИНА К<sub>1</sub> В ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, МАЛОВЕСНЫХ К СРОКУ ГЕСТАЦИИ**

В настоящее время для профилактики геморрагической болезни новорожденных используют препараты витамина К<sub>1</sub>, которые показали свою эффективность во многих исследованиях [180, р. 573; 184, р. 43]. Известно, что витамин К является жирорастворимым витамином, важным для синтеза многих белков, связанных с процессом коагуляции. Он является интегральным в синтезе коагулянтов (факторы II, VII, IX и X) и антикоагулянтов (белки С и S). Витамин К действует как кофактор для  $\gamma$ -глутамилкарбоксилазы. Этот фермент ответственен за посттрансляционную модификацию некоторых боковых цепей глутамата к  $\gamma$ -карбоксиглутамату. Большинство  $\gamma$ -карбоксилированных белков функционируют при свертывании крови; другие играют роль в гомеостазе кальция.

Обзор базы данных систематических рандомизированных исследований показал, что нет единого мнения по профилактическому применению витамина К у новорожденных детей. В исследованиях Puckett R. M. (2000), (база данных Cochraine) доказано, что инъекционная форма введения препарата предупреждает геморрагическую болезнь новорожденных [18, р. 002776]. Витамин К крайне необходим в связи с ограниченным его переносом через плаценту. По мнению Clarke P. et al. (2006), недоношенным детям необходимо профилактическое еженедельное внутримышечное введение препарата до достижения 25 -дневного возраста [21, р. 1659]. Другие авторы Namrick H. J. et al (2016) предлагают еженедельный пероральный прием витамина К новорожденным детям [182, р. 19].

С учетом результатов проведенного ретроспективного исследования, где основной причиной смерти недоношенных детей являлся тяжелый геморрагический синдром, одним из ключевых звеньев патогенеза которого является дефицит витамин К –зависимых факторов свертывания крови и опираясь на рекомендации рандомизированных исследований, мы сочли целесообразным изучить эффективность профилактического введения витамина К у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

Недоношенным детям, маловесным к сроку гестации, поступившим в ОРИТн и ОПН ЦП и ДКХ с сентября-декабрь 2015г., мы вводили витамин К<sub>1</sub> (Амри К) в первые часы жизни после рождения в дозе 0,4 мг/кг. внутримышечно, затем повторно еженедельно: на 7, 14, 21-й дни жизни в той же дозе. Эти дети составили основную группу (1-я группа – 46 детей). Из препаратов витамина К в нашей республике зарегистрирован препарат Амри К (Регистрационный номер РК – ЛС-5 № 018193). Доза введения препарата была рассчитана согласно инструкции по применению этого препарата. Маловесных к сроку гестации новорожденных, родившихся в аналогичный период и пребывавших в ОРИТн и ОПН ЦП и ДКХ и получавших витамин К<sub>1</sub> лишь однократно при рождении согласно клиническому протоколу №1 от

21.01.2014г. «Геморрагическая болезнь новорожденных», мы включили в контрольную группу (2-я группа – 42 детей).

Эффективность повторного введения витамина  $K_1$  оценивали по результатам клинических, лабораторно-инструментальных данных. Для оценки влияния витамина  $K_1$  на систему гемостаза, исследование коагулограммы проводили двухкратно: на 7 и 21-й дни жизни. Эту процедуру мы не проводили многократно, учитывая ее инвазивность и малую массу тела ребенка (рисунки 16 и 17; таблица 33).

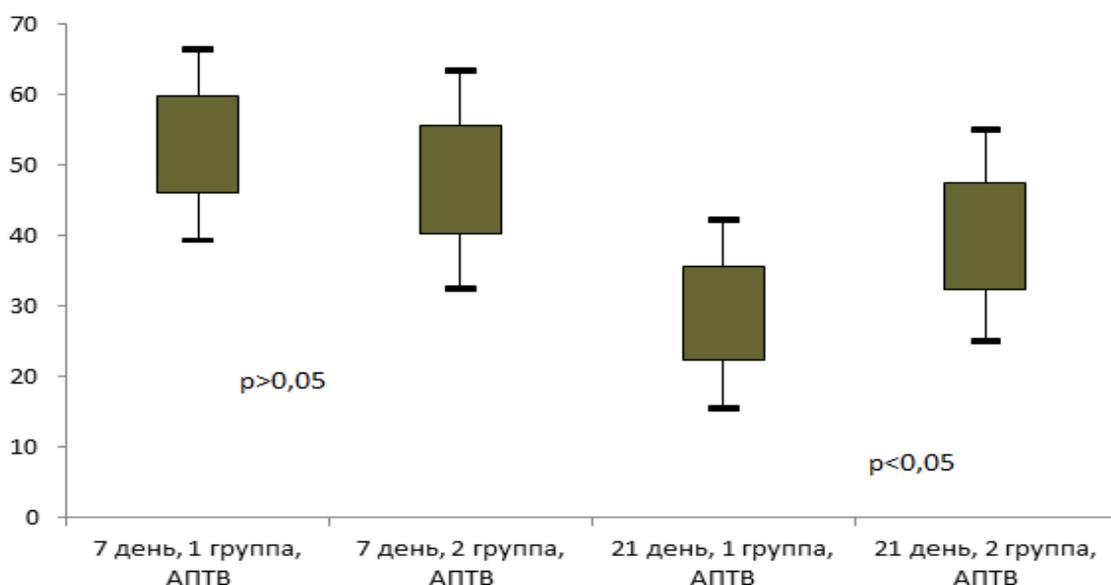


Рисунок 16 - Сравнительный анализ уровня АПТВ в динамике

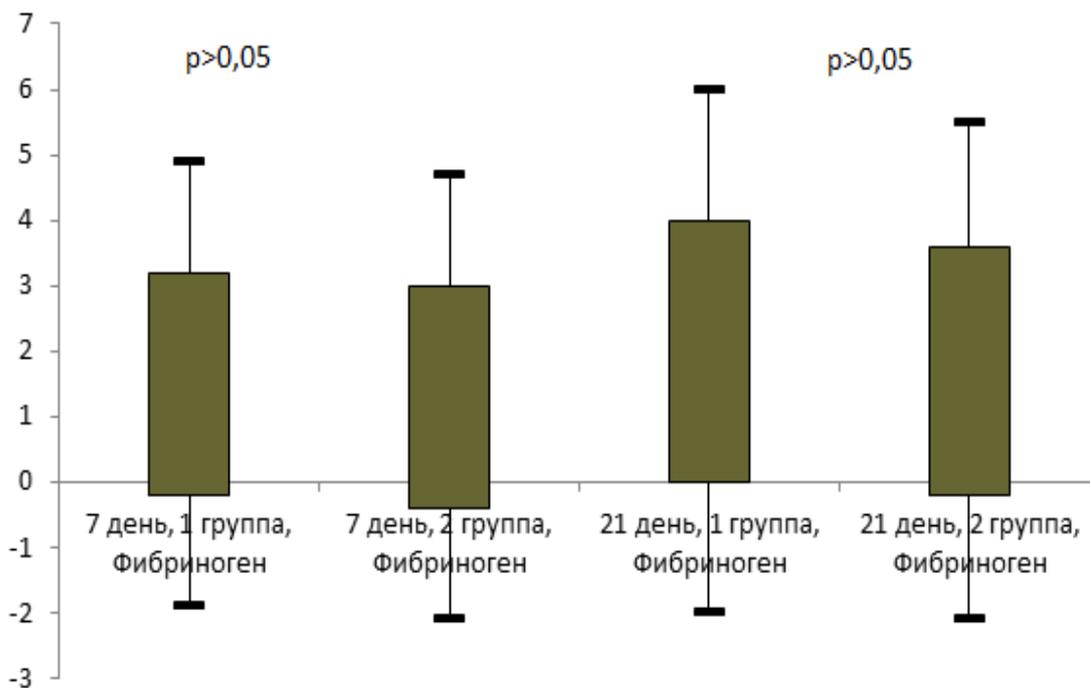


Рисунок 17 - Сравнительный анализ уровня фибриногена в динамике

Таблица 33 - Сравнительный анализ показателей коагулограммы в динамике

Показатели	7-й день		P	21-й день		P
	1-я группа n = 46	2-я группа n = 42		1-я группа n = 46	2-я группа n = 42	
АПТВ, сек	53,0 ± 6,8	48,0 ± 7,7	>0,05	29,0 ± 6,7	40,0 ± 7,5	< 0,05
ПТИ, %	59,6 ± 7,2	57,2 ± 7,7	>0,05	86,7 ± 5,0	68,1 ± 7,1	< 0,05
Фибриноген, г/л	1,5 ± 1,7	1,3 ± 1,7	>0,05	2,0 ± 2,0	1,7 ± 1,9	>0,05

Примечание - p<0,05 – достоверность различий между показателями сравниваемых групп

В результате исследования, в коагулограмме у детей 1-й группы (рисунок 18) на 21-й день жизни наблюдается статистически значимое снижение уровня АПТВ в динамике ( $p < 0,005$ ).



Рисунок 18 - Динамика средних показателей (x-bar) АПТВ у детей основной и контрольной группы

Уровень протромбинового индекса статистически значимо повышался в 1-й группе ( $p < 0,005$ ), в то время как во 2-й группе этот показатель оставался на низком уровне. При сравнении значения протромбинового индекса в двух группах, на 21-й день жизни выявлены статистически значимые различия (рисунок 19).

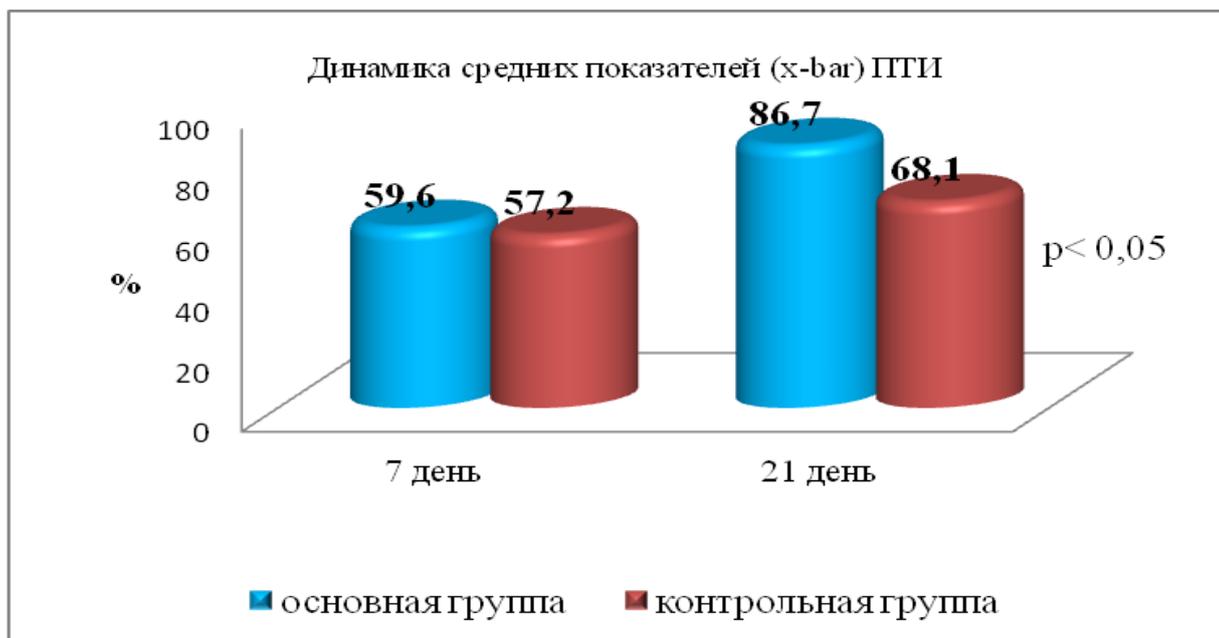


Рисунок 19 - Динамика средних показателей (x-bar) ПТИ у детей основной и контрольной группы

То есть у детей, получавших витамин К<sub>1</sub> после рождения трехкратно отмечается значительное повышение уровня протромбинового индекса (с 59,6 ± 7,2% до 86,7 ± 5,0%;  $p < 0,05$ ) по сравнению с детьми, которым вводили витамин К<sub>1</sub> лишь однократно после рождения.

Нами не выявлено статистически значимой разницы в динамике концентрации фибриногена на 21-й день жизни в двух группах, значение этого показателя существенно не меняется и остается в пределах нормы, что является характерным для геморрагического синдрома (рисунок 20).

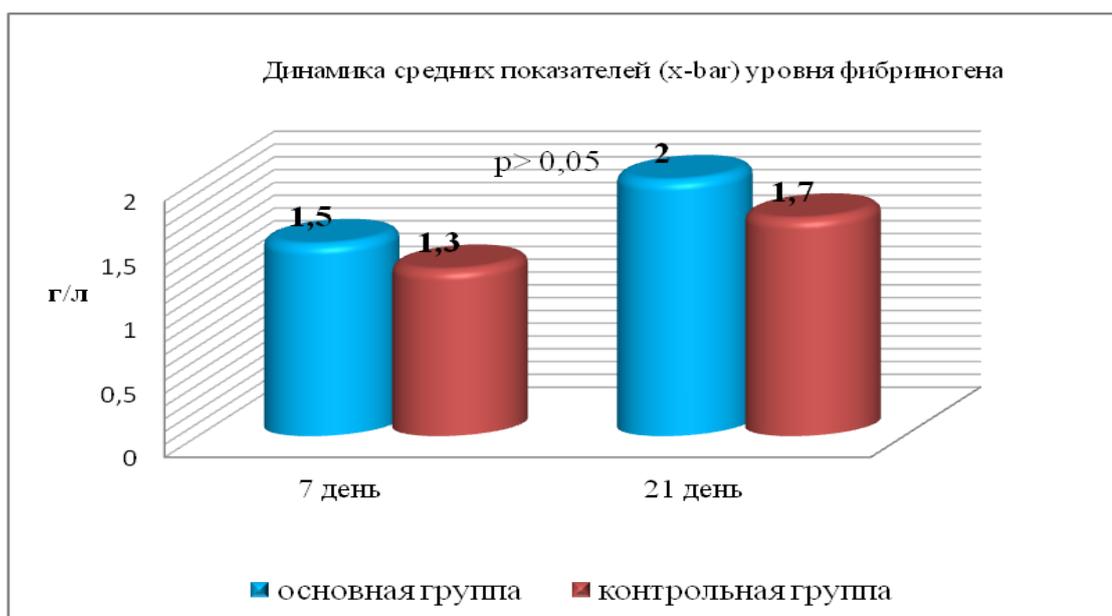


Рисунок 20 - Динамика средних показателей (x-bar) концентрации фибриногена у детей основной и контрольной группы

В динамике по данным нейросонографии, у 2-х детей основной группы наблюдалось ВЖК второй и третьей степени, других проявлений геморрагического синдрома не отмечено. В контрольной группе мы наблюдали 3-х детей, у которых возникли ВЖК третьей степени в позднем неонатальном периоде, у 4-х детей отмечен геморрагический синдром в виде желудочно-кишечного и легочного кровотечений. Нами документировано сокращение частоты геморрагических осложнений в основной группе (таблица 34).

Таблица 34 - Процент геморрагических осложнений у детей основной и контрольной группы

Показатели	1 группа (n-46)		2 группа (n-42)		P
	Абс чис	М±m%	Абс чис	М±m%	
Геморрагические осложнения	2	4,3±3,0	7	16,7±5,7	< 0,05

Повторное введение витамина К по схеме у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации способствовало статистически значимому снижению частоты геморрагических осложнений по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в динамике на 21-й день жизни после трехкратного внутримышечного введения витамина К<sub>1</sub>, у подавляющего большинства (95,7%) детей основной группы не отмечалось повторного развития геморрагического синдрома, имела место нормализация показателей коагулограммы. Эффективные перинатальные технологии выхаживания недоношенных детей в комплексе с профилактическим еженедельным применением препарата витамина К приводили к нормализации показателей гемостаза, снижению риска развития геморрагического синдрома, улучшало прогноз у маловесных к сроку гестации новорожденных.

На основании полученных данных, нами разработана «Схема профилактического применения витамина К<sub>1</sub> у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации с риском возникновения неонатальной инфекции на уровне родовспомогательного учреждения» (рисунок 22).

Согласно этой схеме, в случае рождения недоношенного ребенка, маловесного к сроку гестации, с массой тела от 500 до 1500 гр. пребывающего в условиях ОРИТн или в палате интенсивной терапии отделения патологии новорожденных, в первые часы жизни и в последующем на 7, 14, 21 дни жизни вводят препарат К<sub>1</sub> (фитоменадион) в дозе 0,4 мг/кг. парентерально для профилактики геморрагических осложнений.

Приводим пример осуществления способа.

*Ребенок О., история развития новорожденного, родился в Центре перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы от женщины 39 лет, от пятой беременности, третьих родов, с весом-947 гр, ростом-31 см, окружностью головы-26 см, окружностью груди-24 см, по Апгар-4/6 баллов.*

*У матери отягощенный акушерский анамнез, патологическое течение настоящей беременности и родов.*

*Состояние ребенка при рождении крайне тяжелое за счет РДС 1 типа, ДН 3 степени, на фоне недоношенности и незрелости в сроке гестации 30 недель и задержки внутриутробного развития. Оценка по шкале Апгар на 5 минуте составляла 4-5 баллов, рН крови при рождении  $\leq 7,1$ . После оказания первичных реанимационных мероприятий при рождении, ребенок переведен в ОРИТн. В ОРИТн ребенок получил сурфактант-заместительную терапию «Куросурф» в дозе 200 мг/кг, после чего был взят на аппаратную вентиляцию.*

*Учитывая антенатальные и интранатальные факторы риска инфицирования, а также массу тела, несоответствующую гестационному возрасту, ребенок был включен в группу риска реализации неонатальной инфекции и геморрагического синдрома.*

*По предлагаемому способу профилактического введения витамина  $K_1$  (фитоменадион) по схеме у маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных с риском реализации неонатальной инфекции, данному ребенку в первые часы после рождения и в последующем на 7, 14, 21 дни жизни, введен парентерально препарат витамин  $K_1$  в дозе 0,4 мг/кг. с целью предупреждения геморрагических осложнений. Для оценки влияния витамина  $K_1$  на систему гемостаза, исследование коагулограммы проводили двухкратно: на 7 и 21-й дни жизни.*

*Проводились энтеральное введение грудного молока через желудочный зонд, стартовая антибактериальная терапия (амписид, гентамицин), профилактика апноэ недоношенных (кофеин-бензоат), парентеральное питание (глюкоза 10%, аминовен инфант 10%, липофундин 10% и электролиты). С рождения находился на кардиотонической терапии (дофамин 4%). На 3-й день жизни состояние ребенка расценивалось как тяжелое, стабильное.*

*В динамике на фоне проводимого лечения имело место улучшение в общем состоянии ребенка. Наблюдалось клиническое улучшение в виде купирования симптомов дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности. Ребенок стал активным, отмечалась нормализация лабораторных показателей. По данным нейросонографии, регистрировалось ВЖК 2 степени в стадии разрешения, повторных внутричерепных геморрагий и каких-либо проявлений геморрагического синдрома не отмечено.*

*Показатели коагулограммы на 7 и 21 дни жизни, показали положительную динамику в виде уменьшения АПТВ (55 до 30 сек.), повышения уровня протромбинового индекса (с 62 до 87%). Уровень фибриногена существенно не изменялся (1,7-1,9 г/л).*

*Продолжительность пребывания в ОРИТ новорожденного составила 12 дней, затем ребенок был переведен в ОПН. Выписан на 90 сутки жизни с массой тела 1870гр.*

**Своевременная профилактика геморрагических осложнений у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации с риском возникновения неонатальной инфекции достигнута у 106 новорожденных. Способ рассчитан для врачей неонатологов и может быть использован в стационарных условиях для профилактики геморрагических осложнений.**



Рисунок 21 - Схема профилактического применения витамина К<sub>1</sub> у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации с риском возникновения неонатальной инфекции на уровне родовспомогательного учреждения

## 6 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

С внедрением критериев живорождения и мертворождения в РК, удельный вес глубоконедоношенных новорожденных в структуре перинатальной и неонатальной смертности не имеет тенденции к снижению [20, с.35; 201, 202]. Удельный вес родов при сроке гестации менее 32 недель не превышает 1,5-2 %, однако этот показатель в динамике не уменьшается, поэтому проблема прогноза и отдаленных результатов выхаживания недоношенных детей остается актуальной. Несмотря на внедрение эффективных перинатальных технологий и постоянное совершенствование знаний, навыков врачей - неонатологов и неонатальных сестер, стабилизация состояния и выхаживания новорожденных с критической массой тела остается проблематичной.

Причинами преждевременных родов являются инфекции урогенитального тракта, нейроэндокринные и соматические заболевания матери, патология плаценты и др., что создает неблагоприятный антенатальный фон и ведет к развитию гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы, внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции, некротического энтероколита [58, с. 156; 79, р. 23; 92, р. 4741; 203,204].

Волнующаяся данная проблема побудила нас провести ретроспективное исследование факторов и причин летальности новорожденных за период 2013-2015г.г. Перед нами стояла задача – изучить факторы риска неонатальной смертности в условиях родовспомогательного учреждения третьего уровня – Центра перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы. При проведении данного исследования выявлено, что подавляющее большинство умерших новорожденных за 3 года в данном центре (91,5%) являлись маловесными. В структуре смертности маловесных новорожденных, процент недоношенных детей, несоответствующих к сроку гестации составил 30,4%. Для проведения ретроспективного исследования, были сформированы 2 группы: 1 группа – 62 новорожденных (недоношенные дети, маловесные к сроку гестации – основная группа), 2 группа (группа сравнения) – недоношенные дети, соответствующие к сроку гестации – 142 новорожденных.

Большинство умерших маловесных новорожденных (87%) имели очень низкую и критическую массу тела (1500 гр. и менее). Экстремально низкая масса тела достоверно чаще отмечалась у маловесных новорожденных, несоответствующих к сроку гестации, то есть эти дети в основном рождались при сроках беременности 24-28 недель.

По половому признаку не было выявлено статистически значимых различий в группах. Достоверных различий не отмечалось и по частоте многоплодной беременности. Хотя традиционно считается, что мужской пол и многоплодная беременность являются факторами риска высокой заболеваемости и летальности новорожденных [205]. Кроме этого, переменными существенными для прогнозирования перинатального исхода, стали более высокий вес при рождении и дородовые стероиды, которые

уменьшали риск смерти, тогда как мужской пол, ранний или поздний неонатальный сепсис, ВЖК III-IV степени или ПВЛ ее увеличивали. Примерно такие же выводы были получены в работе Goldstein R.F. с соавторами (2017) [206].

При оценке по шкале Апгар состояние  $\frac{1}{2}$  новорожденных, особенно первой группы (43,5%) было критическим, в связи, с чем оказывалась первичная реанимационная помощь в родильной палате. После рождения большинство (79%) новорожденных были сразу переведены на инвазивную ИВЛ, проводилась постнатальная профилактика и лечение респираторного-дисстресс синдрома. В раннем неонатальном периоде умерли 75% детей первой группы, что позволило нам выделить факторы риска неонатальной смертности маловесных новорожденных, несоответствующих к сроку гестации. Наши полученные данные согласуются с мнениями исследователей, в которых также указано, что оперативные роды, низкая оценка по шкале Апгар являются факторами летального исхода недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ [38,с. 36; 42,р. 198]. В исследованиях Лебедева О. В. (2015) подчеркивает, что, напротив, высокая оценка по шкале Апгар на 1-ой и 5-й минуте ассоциируется с уменьшением риска смерти и неблагоприятных неврологических исходов у младенцев с ОНМТ [35,с. 30].

Несмотря на значительные успехи в выхаживании и лечении детей, родившихся преждевременно, ведущей причиной потери этого контингента новорожденных остаются дыхательные расстройства, в частности респираторный дистресс-синдром, который развивается у 20–40% недоношенных новорожденных, а у детей с гестационным возрастом менее 28 недель достигает до 80% [70, р. 000510; 147, р. 633;148, с. 109; 149, р. 166]. По данным наших исследований, в структуре причин смертности маловесных детей, основные позиции занимали дыхательные нарушения, ранние (внутриутробные) и поздние неонатальные инфекции (неонатальный сепсис, НЭК). Результаты наших исследований совпадают с исследованиями авторов, в которых указываются ведущие причины неонатальной смертности среди детей с весом при рождении менее 1500 г: респираторный дистресс, внутриутробные инфекции, сепсис, НЭК, ВЖК, системная гипотензия [29, р. 1017; 123, с. 8; 147, р. 631;207].

Основным методом профилактики РДС у новорожденных является борьба с невынашиванием. Важным аспектом этой проблемы является профилактика хронической внутриутробной и острой интранатальной гипоксии плода при преждевременных родах. Развивающийся РДС в сроке гестации до 34 недель беременности, как правило, имеет двойное происхождение: он обусловлен, прежде всего, недостаточным синтезом сурфактанта, нарушением его синтеза под действием гипоксии и ацидоза, а также распадом сурфактанта в условиях гипоксии [208].

В наших исследованиях, клиника РДС 1 типа имела место у 106 детей; 61,3% - из первой группы, 47,9% -второй группы, то есть статистически чаще РДС встречается у новорожденных первой группы. При патоморфологическом

исследовании, у умерших детей с дыхательными нарушениями от 0 до 7 суток жизни выявлены распространенные первичные ателектазы, очаговые гиалиновые мембраны, обусловленные незрелостью ткани легкого. Гистологическое исследование последа позволило выявить во всех случаях воспалительные изменения серозного характера, и, в 83,7% случаев субкомпенсированную и декомпенсированную формы хронической плацентарной недостаточности. Известно, что плацентарная недостаточность зависит от нарушений в самой плаценте, от наличия соматической или акушерской патологии у матери, а также от состояния плода [59, с. 23; 62, р.38]. Реакция системы «мать — плацента — плод» зависит, как от каждого из инициаторов патологического состояния, так и от их сочетания. Основными клиническими проявлениями ХПН являются задержка развития плода (гипотрофия) и его внутриутробная гипоксия, что подтверждается в наших полученных данных.

Ранняя и поздняя неонатальная инфекция диагностирована у 36,8% новорожденных в виде неонатальной пневмонии, сепсиса и НЭК. Причиной смерти этих детей являлся тяжелый геморрагический синдром (92,3%) в виде кровоизлияний во внутренние органы (61,1%), ВЖК 3-4 степени (31,2%).

В структуре изменений последов у родильниц инфицированных детей статистически чаще выявлялись воспалительные процессы плодных оболочек, плаценты и пуповины по сравнению с последами умерших новорожденных с дыхательными расстройствами в виде хориоамнионита ( $p < 0,001$ ), хорионита ( $p < 0,02$ ), интервиллизита ( $p < 0,02$ ), децуидита ( $p < 0,001$ ), васкулита ( $p < 0,001$ ), фуникулита ( $p < 0,02$ ). Хориоамниониты, хориониты и интервиллезиты гнойно-некротического и диффузного характера регистрировались в последах группы родильниц, родивших инфицированных детей. Напротив, в последах матерей детей с РДС, инфекционно-воспалительные изменения были преимущественно очагового и серозного характера.

Такие патологические состояния последа, как аномалия отделения последа, патология пупочного канатика, расстройство маточно-плацентарного кровотока, нарушения созревания ворсинчатого дерева, дистрофические изменения в плаценте встречались в последах родильниц, преждевременно родивших инфицированных и неинфицированных детей с ЗВУР без статистически значимых различий.

Имела место хроническая плацентарная недостаточность в виде компенсированной (4,5%), субкомпенсированной (81,8%) и декомпенсированной (13,6%) формы. Таким образом, при микроскопическом и макроскопическом исследованиях последов у матерей умерших недоношенных детей с ЗВУР и неонатальной инфекцией были подтверждены инфекционно-воспалительные процессы всех составных частей: плацента, пуповина и плодные оболочки на фоне дистрофических изменений плаценты и выраженной хронической плацентарной недостаточности.

В то же время, и при поздней инфекции выявлены во всех случаях инфекционно-воспалительные процессы в последе преимущественно серозно-гнойного характера и субкомпенсированная плацентарная недостаточность.

У 82,6% умерших новорожденных с ВПР также были обнаружены воспалительные изменения в плаценте и хроническая плацентарная недостаточность в 78,3% случаев.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно отметить, что новорожденные, родившиеся у женщин с патологическими состояниями в последе инфекционно-воспалительного характера, относятся к группе высокого риска по перинатальной смертности вследствие развития тяжелого гипоксического синдрома, реализации неонатальных инфекций. По литературным данным, в большинстве случаев инфекционный процесс ограничивается поражением последа с развитием компенсаторно-приспособительных реакций в нем, при этом ребенок может родиться неинфицированным [209, 210]. Морфологическими проявлениями адаптации плаценты являются усиление васкуляризации ворсин, образование синцитиальных узлов, пролиферация ворсин с увеличением объема и массы плаценты. Однако в наших наблюдениях в последах отсутствовали компенсаторно-приспособительные процессы, что, по-видимому, и обусловило низкие компенсаторные возможности детей и тяжелое их состояние при рождении.

Согласно данным ретроспективного исследования, факторами риска неонатальной смертности недоношенных детей, маловесных к сроку гестации являлись: осложненное течение беременности, критическое нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод», оперативное родоразрешение, экстремально низкая и очень низкая масса тела при рождении, несоответствующая к сроку гестации, низкая оценка по шкале Апгар, развитие синдрома дыхательных расстройств, реализация ранней неонатальной (внутриутробной) инфекции, субкомпенсированная и декомпенсированная формы хронической фетоплацентарной недостаточности, инфекционно-воспалительные и дистрофические изменения в плаценте, инвазивная респираторная поддержка с рождения.

Сравнительный анализ анамнестических данных и результатов морфологического исследования плаценты у инфицированных и неинфицированных детей позволил выявить факторы риска возникновения ранней неонатальной инфекции: отягощенный акушерский анамнез у матери, бактериурия, аномальное количество околоплодных вод (многоводие), преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит гнойно-некротического и диффузного характера, гнойно-некротический диффузный децуидит, гнойно-некротический мембранит, декомпенсированная форма хронической плацентарной недостаточности.

На основании результатов ретроспективного исследования, нами разработана концепция прогноза факторов риска возникновения неонатальных инфекций с летальным исходом недоношенных детей, маловесных к сроку

гестации, в которой представлены факторы риска инфицирования, а также патоморфологические, патогенетические механизмы в неблагоприятных исходах.

По данным литературы, внутриутробная инфекция может быть вызвана как острой инфекцией матери, так и активацией хронического процесса во время беременности; течение большинства инфекций у беременных женщин является латентным или субклиническим, однако активация их легко возникает при нарушении гомеостаза [89, с. 18; 93, р. 41]. Все большее значение в распространении и частоте инфекции у матери, плода и ребенка приобретают экологические, социальные и другие факторы [211].

Широкое распространение внутриутробных инфекций и их значительная роль в заболеваемости, смертности детей заставляют искать методы достоверной специфической диагностики в периоде новорожденности.

Несмотря на достаточную осведомленность и изученность основных патогенетических и клинических аспектов, проблема ранней диагностики и прогнозирования тяжести неонатальных инфекций, остается крайне актуальной. Это обусловлено сохраняющейся высокой летальностью, трудностями диагностики и лечения, особенно у глубоко недоношенных новорожденных. Объективная и однозначная оценка многих высокочувствительных тестов у данной категории пациентов значительно затруднена, в силу более низкой диагностической информативности и эффективности [152, р. 1055].

На сегодняшний день определение уровня прокальцитонина, пресепсина в дополнение к рутинной схеме обследования рассматривают как новую, усовершенствованную модель диагностики тяжелых инфекций у детей [155, р. 90; 159, р. 124]. Очень часто встает вопрос о проведении дифференциального диагноза между синдромом дыхательных расстройств и внутриутробной пневмонией, между генерализованной и локализованной бактериальной инфекцией, в частности пневмонией. В связи с этим одной из задач нашего исследования стала разработка дополнительных критериев прогнозирования и ранней (доклинической) диагностики неонатальных инфекций у маловесных новорожденных на основании данных традиционных методов исследования в сочетании с комплексными показателями маркеров диагностики инфекционного процесса (прокальцитонин, пресепсин, СРБ).

В основной главе представлены результаты проспективного клинко-лабораторного исследования 95 недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных ЦП и ДКХ. С целью изучения клинко-диагностической значимости маркеров инфекционного процесса, с рождения у этих детей проводились исследования в крови уровней СРБ, прокальцитонина, пресепсина.

В зависимости от полученных результатов обследования на маркеры инфекционного процесса, мы разделили детей на 2 группы: I группа – недоношенные дети, маловесные к сроку гестации с положительными результатами (основная группа) – 64 детей; II группа – недоношенные дети,

маловесные к сроку гестации с отрицательными результатами маркеров инфекционного процесса (контрольная группа) – 31 ребенок.

Для изучения клинико-лабораторной характеристики врожденной инфекции у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, мы отдельно рассмотрели и провели сравнительный анализ анамнестических, клинико-лабораторных данных у детей с внутриутробной пневмонией и сепсисом.

Под наблюдение были взяты 58 детей с ранней неонатальной инфекцией, внутриутробная пневмония диагностирована у 44 новорожденных (41 ребенок - первой группы и 3 - второй группы), внутриутробный сепсис (ранний неонатальный) – у 14 пациентов первой группы.

Изучение анамнестических данных позволило сделать вывод о том, что определяющими факторами риска в рождении маловесных к сроку гестации недоношенных детей с внутриутробным сепсисом является состояние здоровья матери (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез), осложненное течение беременности, аномальное количество околоплодных вод. В этой связи для увеличения выживаемости детей требуется совершенствование оказания помощи беременным, матерям и новорожденным.

По половому признаку в наблюдаемых группах дети не различались, в 62% случаев отмечался мужской пол. В зависимости от гестационного возраста, большинство детей с внутриутробной инфекцией рождались при более низких гестационных сроках (от 24 до 30 недель). По массе тела при рождении, мы не выявили статистически значимых различий в группах. Подавляющее (95%) большинство новорожденных имело экстремально низкую (65,5%) и очень низкую (29,3%) массу тела. Новорожденные с сепсисом достоверно чаще рождались с низкой оценкой по шкале Апгар на пятой минуте ( $p < 0,001$ ), что указывало на тяжелую асфиксию при рождении по сравнению с детьми внутриутробной пневмонией.

Таким образом, инфицированные недоношенные дети, маловесные к сроку гестации, чаще рождались в состоянии асфиксии.

По тяжести состояния всем детям с сепсисом и большинству (82%) новорожденным с внутриутробной пневмонией с рождения респираторная поддержка осуществлялась инвазивной ИВЛ, лишь у 18,2 % детей первой группы проводилась неинвазивная ИВЛ.

Большой части новорожденных первой группы была оказана щадящая недлительная респираторная поддержка ( $p < 0,05$ ), в то время как дети с сепсисом дольше находились на ИВЛ ( $p < 0,001$ ).

При вычислении средних показателей (медианы) маркеров инфекционного процесса, мы обнаружили статистически значимые различия по уровню пресепсина у детей с внутриутробным сепсисом по сравнению с детьми с внутриутробной пневмонией.

Согласно результатам исследования, показатель пресепсина обладает самой высокой чувствительностью, достаточно высокой прогностической значимостью положительного результата. Тест на прокальцитонин менее чувствителен, чем пресепсин, но обладает высокой специфичностью и высокой

прогностической значимостью положительного и отрицательного результатов. Высокая специфичность (87,7%) и высокая прогностическая значимость положительного результата (91,3%) позволяют его однозначно интерпретировать при постановке диагноза внутриутробной бактериальной инфекции. Тесты на пресепсин и прокальцитонин можно использовать как маркеры ранней неонатальной инфекции в первые сутки жизни после рождения недоношенного ребенка. СРБ имеет низкую диагностическую информативность в первые сутки жизни у маловесных к сроку гестации недоношенных детей для диагностики внутриутробной инфекции.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно утверждать, что высокочувствительным маркером раннего сепсиса из всех представленных показателей является пресепсин. Чем выше чувствительность теста, тем чаще с его помощью будет выявляться инфекционный процесс, тем, следовательно, он более эффективен. В то же время, если такой высокочувствительный тест оказывается отрицательным, то наличие заболевания маловероятно. Поэтому их следует применять для исключения заболеваний. В силу этого высокочувствительные методы нередко называют идентификаторами, их рекомендуется применять на ранних этапах диагностического процесса, когда требуется сузить круг предполагаемых заболеваний [163, р. 142; 166, р. 576].

При проведении корреляционного анализа между уровнями СРБ, ПКТ и ПС, мы выявили сильную прямую корреляционную связь между высокими концентрациями пресепсина и СРБ при внутриутробном сепсисе ( $r_{xy} = 0,4$ ;  $p = 0,01$  при уровне вероятности 95%). Слабая корреляционная связь была обнаружена между высокими уровнями пресепсина и прокальцитонина ( $r_{xy} = 0,03$ ;  $p = 0,004$ ). Положительная корреляция между ПС и СРБ была наиболее сильной у пациентов с сепсисом и отсутствовала у детей с пневмонией. Это указывает на высокую специфичность пресепсина и С-реактивного белка при внутриутробном сепсисе.

Для определения этиологической структуры ранних неонатальных инфекций, все дети были обследованы на внутриутробные специфические инфекции. Обследование детей осуществлялось с использованием методов ИФА и ПЦР.

Такое комплексное обследование позволяло судить о наличии инфекционного возбудителя в организме, его специфичности и ориентировочных сроках начала инфекционного процесса. Материалами для исследования методом ПЦР являлись кровь, при поражении ЦНС - ликвор.

Перед назначением и заменой антибактериальной терапии у всех детей проводилось бактериологическое исследование крови, мочи, носоглотки, мокроты, при поражении ЦНС-ликвор.

У 25 (56,8%) детей с внутриутробной пневмонией удалось верифицировать этиологические агенты инфекционных возбудителей. В ИФА крови в подавляющем большинстве (95%) случаев выявлялись антицитомегаловирусные и антигерпетические иммуноглобулины класса G в титрах, превышающих оптическую плотность критической величины в 20 и

более раз. При этом антитела класса М детектированы лишь у 4-х детей. При проведении ПЦР диагностики на ДНК возбудителей у 3-х детей была верифицирована ДНК ЦМВИ в крови.

Специфическая бактериальная моноинфекция представлена в виде хламидийной и микоплазменной инфекции. Антигены *Ch. trachomatis* и *M.hominis* в моче были обнаружены у 5-х детей, что составило 11,4%.

При бактериологическом исследовании у новорожденных детей была диагностирована неспецифическая бактериальная моноинфекция у 5 (11,4%) детей в виде *Staphylococcus epidermidis* (2 детей), *Streptococcus haemolyticus* (1), *E.colli* (1), *Enterobacter aerogenes* (1). Отмечались ассоциации вирусной и специфической и неспецифической бактериальной инфекции у 18,2% детей с внутриутробной пневмонией.

У детей с внутриутробным сепсисом в 11 (78,6%) случаев подтверждена моно и микстинфекция. Соотношение моноинфекций и микстинфекций у новорожденных с внутриутробным сепсисом показало, что достоверно чаще отмечаются микстинфекции, нежели моноинфекции ( $p < 0,05$ ).

При макроскопическом и микроскопическом патоморфологическом исследовании последов в группах детей с внутриутробной пневмонией и внутриутробным сепсисом выявлены: аномалии отделения последа в виде приращения плаценты, патология пупочного канатика в виде гипоплазии, расстройства маточно-плацентарного кровотока в виде тромбоза межворсинчатого пространства, инфаркта, дистрофические изменения в плаценте в виде петрификатов и отложений в строме ворсин, а также воспалительный процесс в пуповине в виде фуникулита.

Выраженные инфекционно-воспалительные изменения в плаценте в виде париетального и базального децуидита ( $p < 0,001$ ), хорионита ( $p < 0,05$ ), виллузита ( $p < 0,02$ ) достоверно чаще отмечались в последах у детей с внутриутробным сепсисом по сравнению с последами у детей с внутриутробной пневмонией. Необходимо отметить, что характер изменений в последах при внутриутробном сепсисе был преимущественно гнойно-некротического характера, тогда как при пневмонии, в основном, серозно-гнойного характера.

В генезе перинатальных осложнений у глубоконедоношенных новорожденных существенное значение отводится материнской инфекции и хориоамниониту, в частности [106, p.22; 212]. В то же время не все полученные результаты трактуются однозначно. Большинство из них убедительно доказывают вклад хориоамнионита в развитие раннего сепсиса, БЛД, ПВЛ и более высокой смертности. Другими авторами данная гипотеза подвергается сомнениям. По мнению Thomas W. (2011), доказать независимый эффект хориоамнионита на перинатальные исходы у глубоконедоношенных новорожденных очень трудно, поскольку большинство исследований, посвященных этой проблеме, не имеют «нормальной» контрольной группы, поскольку недоношенность чаще всего ассоциируется с какой-то патологией и потенциальным влиянием на новорожденного [213]. Заслуживающим

внимания, на наш взгляд, является предположение Strunk T. с соавторами (2012), что хориоамнионит, являясь известным предиктором раннего сепсиса, может модулировать послеродовый иммунитет, стимулировать функциональную активность и созревание иммунной системы у глубоко недоношенных новорожденных и, тем самым, профилактировать развитие позднего сепсиса [99, p. e134].

Расстройства маточно-плацентарного кровотока в виде афункциональной зоны достоверно чаще отмечались при врожденном сепсисе в сравнении с врожденной пневмонией ( $p < 0,05$ ).

Хроническая плацентарная недостаточность в виде субкомпенсированной формы статистически чаще регистрировалась при врожденной пневмонии ( $p < 0,02$ ), и, наоборот, декомпенсированная форма – при врожденном сепсисе ( $p < 0,05$ ). Нарушения созревания ворсин хориона в виде преждевременного созревания ( $p < 0,05$ ) и недоразвития терминальных ворсин ( $p < 0,05$ ) документированы чаще в последах у детей с сепсисом, чем у детей с внутриутробной пневмонией.

Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия с первых часов жизни была назначена всем детям с положительными результатами маркеров инфекционного процесса.

При внутриутробном сепсисе на вторые - третьи сутки жизни достоверно чаще мы регистрировали признаки полиорганной недостаточности.

На 3 сутки жизни с целью полного исключения внутриутробной бактериальной инфекции, всем 95 новорожденным детям проводились исследования общего анализа крови, а также маркеров инфекционного процесса в динамике.

Анатомо-физиологические особенности в периоде новорожденности предрасполагают к нетипичному течению инфекционных заболеваний, что может затруднять их своевременную диагностику. В то же время, незрелость противоинфекционного иммунитета способствует частому возникновению, тяжелому течению и быстрой генерализации инфекции. В связи с этим большую актуальность имеет ранняя диагностика инфекций у новорожденных, и результаты наших исследований указывают на высокую ценность повышения уровня пресепсина, именно в первые сутки жизни, как маркера врожденных бактериальных инфекций.

У изучаемого контингента новорожденных, согласно полученным результатам, ни один из рутинных общеклинических и биохимических тестов не обладает высокой степенью диагностической информативности сразу по всем показателям. По данным литературы, у недоношенных новорожденных практически все тесты имеют меньшую диагностическую информативность и более низкие пороговые значения [152, p. 1053; 156, p. 227]. В подтверждении этого следует отметить, что традиционное количественное определение уровня СРБ при подозрении на инфекционный процесс, у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, по нашим данным, не имело практического значения, поскольку выявлялось лишь в немногих случаях. Так, из 44 больных

с пневмонией уровень СРБ  $\geq 10$  мг/л был диагностирован лишь у нескольких детей. По-видимому, одна из причин - это крайняя незрелость, в том числе белково-синтетической функции печени.

Выхаживание глубоконедоношенных новорожденных рождает целый спектр проблем, в основе которых, помимо гестационной незрелости, лежит множество внешних и внутренних факторов, зачастую взаимообусловленных и взаимодополняемых [214]. Их детальный и комплексный анализ позволит прогнозировать и улучшить краткосрочные и отдаленные результаты выхаживания глубоконедоношенных новорожденных.

Одной из актуальных проблем в выхаживании маловесных новорожденных представляет некротический энтероколит, до 41% случаев приводящий к летальному исходу [215]. Недоношенность, как таковая, тем более в сочетании с ЗВУР может служить благоприятным фоном для развития НЭК по ряду причин — большая частота внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах, незрелость нервной системы кишечника и механизмов регуляции моторики кишечника; нарушение механизмов адаптации к энтеральному питанию в связи с незрелостью и отсутствием раннего естественного вскармливания; особенности формирования биоценоза кишечника в условиях проведения интенсивной, в том числе антибактериальной терапии; несовершенство местного иммунитета; особенности воспалительного ответа у недоношенных детей [137, с.18]. Гипоксически-ишемическое повреждение, связанное с воспалением кишечника новорожденного, расценивают как основной компонент в патогенезе НЭК. На основании гистологических данных известно, что ишемические процессы являются пусковым механизмом и предшествуют развитию НЭК [134, р. 5194]. В настоящее время доказано, что ишемия, скорее всего, возникает в связи с ранней и более выраженной воспалительной реакцией [136, р. 166]. Однако при некротизирующем энтероколите имеет место не только локальная, но и системная воспалительная реакция с активным выбросом про- и противовоспалительных цитокинов. Поэтому ранняя диагностика НЭК с своевременной коррекцией антибактериальной терапии имеет особое значение в неонатологии. В диагностических исследованиях у новорожденных предпочтение отдается неинвазивным методам диагностики. В этой связи одной из задач наших исследований явилась оценка диагностической значимости маркеров воспалительного и язвенного процессов в кишечнике: фекального кальпротектина и гемоглобин-гаптоглобинового комплекса у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

В наших исследованиях, у всех 95 недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, было проведено неинвазивное обследование в кале маркеров фекального кальпротектина (маркер воспаления в кишечнике) и гемоглобин-гаптоглобин комплекса (маркер язвенного процесса в кишечнике) на 5 сутки жизни с целью исключения некротического энтероколита. При этом положительные результаты выявлены у 21 (22,1%), резко положительные результаты у 7 (7,4%) и отрицательные результаты у 67 (70,5%) детей.

У всех 28 детей с положительными и резко положительными маркерами НЭК, мы определяли в крови концентрацию маркеров инфекционного процесса - ПКТ, ПС, СРБ. Выявлена сильная зависимость прокальцитонина как маркера бактериальной инфекции с С-реактивным белком и пресепсином как маркеров системной инфекции у детей с резко положительным тестом на ФК.

Таким образом, из 95 обследованных на 5 сутки жизни и 28 детей с положительными и резко положительными результатами маркеров, у 19 (20%) новорожденных клинико-лабораторно-инструментальными методами исследования подтвержден НЭК.

Согласно нашим данным, диагностической и прогностической значимостью обладает фекальный кальпротектин с уровнем 50 мг и выше. ФК с уровнем 200 мг и выше, а также HbNr являются высокоспецифичными маркерами НЭК с высокой прогностической значимостью, но они обладают меньшей чувствительностью. Их можно применять как неинвазивные маркеры НЭК. Из инвазивных маркеров системного инфекционного процесса, диагностическое и прогностическое значение имеет прокальцитонин с уровнем > 8,86 пг/мл.

В зависимости от клинических проявлений, все дети с НЭК были дополнительно разделены на группы в соответствии со стадиями заболевания. Для определения стадии некротизирующего энтероколита, мы использовали данные классификации Walsh M. и Kleigman R. (1986) [216].

Геморрагические осложнения и ухудшение показателей гемостаза имели место у всех детей с резко положительным тестом и 42,8% детей с положительными результатами маркеров.

Частота выявления полиорганной недостаточности у детей с НЭК была высока — 70% случаев. Эти данные нашего исследования приблизительно совпадают с работами других авторов. В исследовании Sua C. L. et al. (2017), полиорганная недостаточность у новорожденных с НЭК развивалась в 74% случаев [133, p. 1370]. По данным Müller M. J. et al. (2016), признаки полиорганной недостаточности отмечены в 84% случаев [135, p. 238]. Не более чем в 15-20% случаев во время НЭК посев крови положительный, т.е. НЭК не обязательно сопровождается сепсисом у новорожденного. По нашим данным, посевы крови, мочи, носоглотки, из интубационной трубки были положительными у 10 (50%) детей с НЭК. Высевали такие микроорганизмы, как *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, *Enterobacter aerogenes*. В 67% случаев верифицирована грамотрицательная, в 33% — грамположительная флора, полирезистентная к антибактериальным препаратам. Чаще всего (3 случая) в посевах обнаруживали *Enterobacter aerogenes*. В 4-х случаях детектирована грибковая флора *Candida albicans*. Таким образом, наши результаты исследования согласуются с работами авторов [137, с. 20, 217], в которых также выявлен высокий процент идентификации микроорганизмов. Однако в наших исследованиях, мы верифицировали больше возбудителей Грам- отрицательной флоры, нежели Грам- положительной флоры.

Дети получали антибактериальную терапию в 100% случаев, в том числе антибиотики резерва по результатам чувствительности. Наиболее часто использовали антибиотики широкого спектра действия. Смену производили при отсутствии клинического улучшения, ухудшении лабораторных показателей и рентгенологической картины. Минимальная суммарная длительность антибиотикотерапии составила 15 дней, максимальная — 33 дня.

В динамике на 10 сутки жизни прослеживается значительное уменьшение уровней пресепсина, прокальцитонина за исключением СРБ. Сохраняющийся достоверно высоким уровень СРБ ( $p < 0,05$ ) у детей с резко положительными результатами маркеров инфекционного процесса по сравнению с детьми с отрицательными результатами, можно объяснить его поздним появлением в ответ на системное воспаление.

Учитывая мировой опыт, возможно дальнейшее снижение частоты некротического энтероколита в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных. По нашим данным, полное излечение с благоприятным исходом отмечено у 17 детей основной группы, так как НЭК диагностирован рано, в первую стадию заболевания. Согласно данным авторов, ранняя диагностика НЭК способна снизить частоту случаев оперативных вмешательств, связанных с высокой летальностью [142, р. 396; 143, р. 225]. Наиболее перспективным направлением работы является разработка методов профилактики некротизирующего энтероколита. Исходя из полученных результатов исследования, экспресс методы неинвазивной диагностики (ФК, HbHr-комплекс) можно использовать как маркеры раннего развития патологического процесса в кишечнике. Из инвазивных маркеров системного инфекционного процесса, диагностическое и прогностическое значение имеют прокальцитонин и пресепсин. Наименее чувствительным в диагностике НЭК является С-реактивный белок. Диагностика НЭК в обратимую стадию заболевания позволит провести своевременное этиопатогенетическое лечение в комбинации с посиндромной терапией, что способствует сокращению продолжительности госпитализации в ОРИТ, снижению летальности от осложнений НЭК.

На основании результатов исследования клинико-диагностического и прогностического значения инвазивных и неинвазивных маркеров ранних и поздних неонатальных инфекций, нами разработан «Алгоритм диагностики ранней и поздней неонатальной инфекции у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации на уровне родовспомогательного учреждения».

Таким образом, в результате проспективного исследования выявлено, что в структуре неонатальной инфекционной патологии были выявлены такие угрожающие состояния, как сепсис новорожденных, некротический энтероколит, пневмония. Сепсис зарегистрирован у 15 % детей, что согласуется с зарубежными исследованиями (частота колеблется от 15% до 26% в данной гестационной группе) [124, р. 178; 126, с. 4]. НЭК установлен в 20% случаев, что также сопоставимо с данными литературы [138, р. 105; 140, р. 556].

Полученные результаты ретроспективного и проспективного исследования показали, что летальность и заболеваемость маловесных новорожденных была обусловлена в основном геморрагическими осложнениями при неонатальных инфекциях.

В литературе имеются разноречивые мнения относительно приема и дозы введения витамина К.

Общепризнано, что рутинное введение витамина К (Phytomenadione) вскоре после рождения предотвратит серьезную неонатальную заболеваемость и смертность, связанные с геморрагиями. Антенатальный прием витамина К во время беременности рекомендуется, если мама находится на противосудорожной терапии или при длительном лечении некоторыми антибиотиками. Эти лекарства, если они принимались беременными женщинами, предрасполагают новорожденных к тенденции кровотечения, вызванной дефицитом витамина К. Хотя дальнейшие исследования находятся на стадии разработки, данные на сегодняшний день не поддерживают использование антенатального витамина К для предотвращения ВЖК. Есть разноречивые мнения по профилактическому приему витамина К недоношенным детям. Некоторые авторы рекомендуют еженедельное внутримышечное введение препарата недоношенным детям до достижения 25-дневного возраста, в других исследованиях предлагается пероральный еженедельный прием витамина К [180, p. 573; 184, p. 43; 185, p. 268].

Учитывая, что основным фактором развития тяжелых геморрагических расстройств является несостоятельность гемостаза на фоне глубокой морфофункциональной незрелости и задержки внутриутробного развития, обуславливающих дефицит витамин К - зависимых факторов свертывания крови, а также опираясь на данные рандомизированных исследований, мы поставили одной из задач наших исследований изучить эффективность профилактического введения витамина К у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

С целью профилактики геморрагического синдрома, всем маловесным к сроку гестации новорожденным в первый час после рождения была введена инъекционная форма витамина К<sub>1</sub> в дозе 0,4 мг/кг согласно инструкции по применению препарата Амри К, зарегистрированного в РК. 46 детям основной группы вводили витамин К<sub>1</sub> в этой же дозировке повторно по схеме: 1 раз в неделю на 7, 14, 21-й дни жизни. На 7 и 21 дни жизни проводили исследование коагулограммы у детей основной и контрольной группы.

В результате исследования, в коагулограмме у детей основной группы на 21-й день жизни наблюдается статистически значимое снижение уровня АПТВ в динамике ( $p < 0,005$ ). Уровень протромбинового индекса статистически значимо повышался также в основной группе ( $p < 0,005$ ), в то время как в контрольной группе этот показатель оставался на низком уровне.

У детей, получавших витамин К<sub>1</sub> после рождения по схеме, трехкратно отмечается значительное повышение уровня протромбинового индекса ( $c 59,6 \pm$

7,2% до  $86,7 \pm 5,0\%$ ;  $p < 0,005$ ) по сравнению с детьми, которым вводили витамин  $K_1$  лишь однократно после рождения.

При еженедельном применении препарата витамина К в основной группе по схеме отмечалось статистически значимое снижение частоты геморрагических осложнений ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в динамике на 21-й день жизни после трехкратного внутримышечного введения витамина  $K_1$ , у подавляющего большинства (95,7%) детей основной группы не отмечалось повторного развития геморрагического синдрома, имела место нормализация показателей коагулограммы. Эффективные перинатальные технологии выхаживания недоношенных детей в комплексе с профилактическим еженедельным применением препарата витамина К (от 0 до 21 дня жизни) приводили к нормализации показателей гемостаза, снижению риска развития геморрагического синдрома, способствовали улучшению прогноза у маловесных к сроку гестации новорожденных. На основании полученных данных разработана «Схема профилактического применения витамина К у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации с риском возникновения неонатальных инфекций на уровне родовспомогательного учреждения». Для внесения данной схемы в клинический протокол по уходу за недоношенным ребенком, необходимо дальнейшее проведение исследования, включающие многоцентровые исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В структуре смертности новорожденных, 91,5% составляют недоношенные дети, среди которых 30,4% являются маловесными к сроку гестации. Причем неонатальные инфекции в структуре летальных исходов составляют 36,8%. Поздние неонатальные инфекции отмечаются в 1,5 раза чаще, чем ранние (60 и 40%; соответственно).

2. Выявлены анте-интранатальные факторы инфицирования недоношенных детей, маловесных к сроку гестации: отягощенный акушерский анамнез у матери (73,9%), бактериурия (69,6%), преждевременное излитие околоплодных вод (39,1%), многоводие (18,4%); инфекционно-воспалительные процессы гнойно-некротического характера составных частей последа: децуидит (82,6%), васкулит (60,9%), хориоамнионит (56,5%), интервиллизит (46,8%), фуникулит (39,1%).

3. Морфогистологические исследования умерших детей (n=75) с ранней (n=30) и поздней (n=45) неонатальной инфекцией подтвердили результаты клинично-лабораторных данных о преимущественном повреждении системы гемостаза: геморрагический синдром (92,3%) в виде кровоизлияний во внутренние органы (61,1%), ВЖК 3-4 степени (31,2%).

4. Этиологическая структура ранних неонатальных (внутриутробных) инфекций у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, представлена в 88% случаев неспецифической бактериальной флорой, лишь в 12% случаев верифицирована специфическая (TORCH) инфекция (ЦМВИ, хламидийная, микоплазменная, герпесвирусная инфекции).

5. У недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, предиктором ранней неонатальной инфекции установлен пресепсин (специфический фрагмент рецептора макрофагов CD14), а предиктором поздней неонатальной инфекции – прокальцитонин (полипептид, неактивный предшественник кальцитонина). Причем определены чувствительность (Se) и прогностическая значимость позитивного (PPV) и негативного (NPV) результатов, в первом случае - 94,8 %, 93,2% и 75%, во втором случае - 98,4%, 68,4% и 92,1%. Установлена положительная корреляционная связь между уровнями пресепсина и СРБ при ранней неонатальной инфекции ( $r_{xy} = 0,4$ ;  $p = 0,01$  при уровне вероятности 95%).

6. Неинвазивным маркером некротического энтероколита является фекальный кальпротектин (маркер интестинального воспаления) - Se -89,4%, PPV -89,5% и NPV - 94,7%. Выявлена прямая корреляционная связь показателей средних уровней прокальцитонина (M -28,5) и пресепсина (M - 1045) у детей с резко положительным тестом фекального кальпротектина ( $r_{xy} = 0,74$  при уровне вероятности  $p < 0,05$ ).

7. Разработанная схема профилактического применения витамина K<sub>1</sub> в комплексе с эффективными перинатальными технологиями у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, с риском возникновения неонатальных

инфекций способствовало статистически значимому уменьшению частоты геморрагических осложнений по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования риска возникновения ранних неонатальных инфекций, акушер-гинекологам и неонатологам предлагается концепция, заключающаяся в том, что при наличии перинатальных факторов риска инфицирования, декомпенсированной формы хронической плацентарной недостаточности в сочетании с незрелостью и гипоплазией ворсин хориона, а также инфекционно-воспалительного процесса в последе гнойно-некротического характера прогнозируется рождение недоношенного ребенка, маловесного к сроку гестации, с массой тела от 500 до 1500гр. в асфиксии с высоким риском возникновения ранней неонатальной (внутриутробной) инфекции на фоне РДС 1 типа с летальным исходом от геморрагического синдрома.

2. Для прогнозирования риска возникновения поздних неонатальных инфекций, неонатологам предлагается концепция, заключающаяся в том, что при наличии перинатальных факторов риска инфицирования, компенсированной и субкомпенсированной формы хронической плацентарной недостаточности в сочетании с незрелостью и гипоплазией ворсин хориона, а также инфекционно-воспалительного процесса в последе серозно-гнойного характера прогнозируется рождение недоношенного ребенка, маловесного к сроку гестации, с массой тела от 500 до 1500гр. с риском возникновения поздней неонатальной инфекции с летальным исходом от геморрагического синдрома.

3. У недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, родившихся с массой тела от 500 до 1500 гр., для исключения ранней неонатальной (внутриутробной) инфекции и рационального назначения антибактериальной терапии в первые сутки жизни целесообразно определять в крови уровень пресепсина.

4. В ведении недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, родившихся с массой тела от 500 до 1500 гр., пребывающих в условиях ОРИТн и ОПН родовспомогательного учреждения на 5 сутки жизни необходимо проведение скрининга на некротический энтероколит с использованием экспресс-тестов: фекальный кальпротектин и гемоглобин-гаптоглобиновый комплекс.

5. При положительных результатах фекального кальпротектина и гемоглобин-гаптоглобинового комплекса у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, для исключения поздней неонатальной инфекции необходимо определять в крови уровень прокальцитонина.

6. «Алгоритм диагностики ранних и поздних неонатальных инфекций у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации на уровне родовспомогательного учреждения» рекомендуется для врачей-неонатологов для проведения клинико-лабораторного мониторинга за состоянием их здоровья.

7. Всем недоношенным детям, маловесным к сроку гестации, с риском возникновения неонатальных инфекций, родившихся с массой тела от 500 до 1500 гр., пребывающих в условиях ОРИТн и ОПН родовспомогательного учреждения, предлагается схема профилактического применения витамина К<sub>1</sub>, заключающаяся в введении препарата в дозе 0,4 мг/кг. внутримышечно при рождении, на 7, 14, 21 дни жизни.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Stoll B.J., Hansen N.I., Sánchez P.J. et al. Early onset neonatal sepsis: The burden of group B streptococcal and E. coli disease continues // Pediatrics. - 2011. - №127. – P. 817–826.
- 2 Bozhbanbayeva N.S. et al. The role of perinatal risk factors in outcomes of preterm born infants of a weight of 1500 g and less // Scientific and Practical Results in 2014 Prospects for Their development. - 2014. - Vol. 1. – P. 139-142.
- 3 Patel R.M. et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011 // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372, №4. – P. 331-340.
- 4 Мамедалиева Н.М., Исенова С.Ш. Невынашивание беременности инфекционного генеза. - Алматы: Баспа, 2010. – Т. 1. –178 с.
- 5 Miller S.L., Huppi P.S., Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome // The Journal of physiology. – 2016. – Vol. 594, №4. – P. 807-823.
- 6 Чувакова Т.К., Касондэ Дж. Причины младенческой и детской смертности в Казахстане. – Алматы: Юнисеф, 2003. - 57 с.
- 7 Антонова Л. К., Кулакова Н. И., Близначева Е. А. Оценка физического развития недоношенных детей (обзор литературы) // Тверской медицинский журнал. – 2017. – №2. – С. 51-55.
- 8 Nargis W. et al. Utility of Procalcitonin As A Diagnostic And Prognostic Biomarker Of Sepsis In Comparison To Culture & Other Inflammatory Markers // Pulse. – 2014. – Vol. 5, №2. – P. 5-15.
- 9 Вельков В.В. Биомаркеры неонатального сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин // Медицинский алфавит. – 2016. – Vol. 2, №13. – P. 9-20.
- 10 Heron M. Deaths: leading causes for 2013. - Natl. Vital Stat Rep., 2016. – P. 65-95.
- 11 Verma P. et al. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern // International Journal of Contemporary Pediatrics. – 2017. – Vol. 2, №3. – P. 176-180.
- 12 Абдрахманова Г.Е., Давлетгильдеева З.Г., Кошербеков Е.Т. Клинико-анатомический анализ сепсиса у новорожденных детей // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – №2. - С. 88-90.
- 13 Cotten C.M. et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123, №1. – P. 58-66.
- 14 Caplan M. S., Fanaroff A. Necrotizing: A historical perspective // Seminars in perinatology // WB Saunders. - 2017. – Vol. 41, №1. – P. 2-6.
- 15 Samuels N. et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies // BMC pediatrics. – 2017. – Vol. 17, №1. – P. 105.

- 16 Frost B. L. et al. New medical and surgical insights into neonatal necrotizing enterocolitis: a review // *JAMA pediatrics*. – 2017. – Vol. 171, №1. – P. 83-88.
- 17 Алексеенко Н.Ю. Основные проблемы и перспективы выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (Литературный обзор) // *Символ науки*. – 2017. – Т. 2, №1. – С. 158-163.
- 18 Puckett R.M., Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2000. – №4. – P. 002776.
- 19 Ерекешов А.Е. и др. Интракраниальные осложнения поздней геморрагической болезни новорожденных // *Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана»*. – 2012. – №4 (29).
- 20 Выживаемость и состояние здоровья детей г. Семей.родившихся с экстремально низкой массой тела // *Педиатрия и детская хирургия*. – 2014. – №3. – С. 35-37.
- 21 Clarke P. et al. Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, controlled trial of 3 regimens // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118, №6. – P. 1657-1666.
- 22 Van Winckel M. et al. Vitamin K, an update for the pediatrician // *European journal of pediatrics*. – 2009. – Vol. 168, №2. – P. 127.
- 23 Shearer M.J. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy // *Blood reviews*. – 2009. – Vol. 23, №2. – P. 49-59.
- 24 World Health Organization et al. Dementia: a public health priority. – World Health Organization, 2012. – P. 121.
- 25 Tamrat T., Kachnowski S. Special delivery: an analysis of health in maternal and newborn health programs and their outcomes around the world // *Maternal and child health journal*. – 2012. – Vol. 16, №5. – P. 1092-1101.
- 26 Чувакова Т.К., Абуова Г.О., Ивасив И.В. Итоги внедрения международных критериев живорождения и мертворождения св статистическую отчетность Республики Казахстан: ключевые интервенции, результаты // *Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в области женского и детского здоровья»* // *Вестник ННЦМД. Спец. выпуск*. – Астана, 2013. – №1. – С. 9-17.
- 27 Blencowe H. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 379, №9832. – P. 2162-2172.
- 28 Бапаева Г.Б. Состояние проблемы задержки развития внутриутробного плода в республике Казахстан // *Денсаулык сактауды дамыту*. – 2012. – №1, часть 1. – С. 58-62.
- 29 Grote N.K. et al. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction // *Archives of general psychiatry*. – 2010. – Vol. 67, №10. – P. 1012-1024.

- 30 Филиппов Е.С., Перфильева Н.А. Задержка внутриутробного развития плода: современные аспекты проблемы // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2007. – Т. 69, №2. – С. 9-14.
- 31 Плюснина Н. Н., Захарова С. Ю., Павличенко М. В. Анализ состояния здоровья детей раннего возраста, рожденных с задержкой внутриутробного роста плода // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – Т. 4, №37. – С. 59.
- 32 Нагаева Е.В. Внутриутробная задержка роста // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, №5. – С. 140-146.
- 33 Blencowe H. et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births // Reproductive health. – 2013. – Vol. 10, №1. – P. 2.
- 34 Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2004. – Т. 83, №3. – С. 60-66.
- 35 Лебедева О.В. Заболеваемость и смертность детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: факторы риска и пути снижения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – Т. 9, №2. – С. 30.
- 36 Stoll B. J. et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012 // Jama. – 2015. – Vol. 314, №10. – P. 1039-1051.
- 37 Nakhla T., Imaizumi S., Saslow J. The time to death for extremely low birth weight infants in the neonatal intensive care Unit // Int. J. Pediatr. Neonatol. - 2007. - Vol. 6, №2.- P. 174-179.
- 38 Валиулина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Кривкина Н.Н. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, №1.- С. 34-41.
- 39 Курносов Ю.В. и др. Результаты отдаленных наблюдений за состоянием здоровья глубоконедоношенных детей // Детская больница. – 2013. – №2. – С. 3-5.
- 40 Pallotto E.K., Kilbride H.W. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction // Clinical obstetrics and gynecology. – 2006. – Vol. 49, №2. – P. 257-269.
- 41 Распоряжение Премьер-министра РК за №38 от 01.03.2006 г. «Об утверждении Плана мероприятий по переходу Республики Казахстан на критерии живорождения и мертворождения, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения» // www.egov.kz.
- 42 Bernstein I.M. et al. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction // American journal of obstetrics and gynecology. – 2000. – Vol. 182, №1. – P. 198-206.
- 43 Howe T.H. et al. Predicting neurodevelopmental outcomes at preschool age for children with very low birth weight // Research in developmental disabilities. – 2016. – Vol. 48. – P. 231-241.

44 Kuban K. et al. Girls and boys born before 28 weeks gestation: Risks of cognitive, behavioral, and neurologic outcomes at age 10 years // *The Journal of pediatrics*. – 2016. – Vol. 173. – P. 69-75.

45 Мамедалиева Н.М. и др. Перинатальные исходы ранних преждевременных родов с экстремально низкой массой тела новорожденных // *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. – 2015. – №2. – С.20-23.

46 Linsell L. et al. Risk Factor Models for Neurodevelopmental Outcomes in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review of Methodology and Reporting // *American Journal of Epidemiology*. – 2017. – Vol. 185, №7. – P. 601-612.

47 Kramer M.S. et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 108, №2. – P. 35.

48 Бушуева Э. В. и др. Факторы риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2010. – Т. 6, №3. – С. 528-530.

49 Thompson J.L., Kuller J.A., Rhee E.H. Antenatal surveillance of fetal growth restriction // *Obstet Gynecol Surv*. – 2012. - №67 (9). – P. 554-565.

50 Овсянникова Н.И., Крюковский С.Б., Смирнова Т.И. Перинатальные исходы у беременных с высоким риском внутриутробного инфицирования плода // *Вестник новых мед.технологий*. – 2010. – Т. 17, № 4. – С. 39-41.

51 Mourier E. et al. Non-invasive evaluation of placental blood flow: lessons from animal models // *Reproduction*. – 2017. – Vol. 153, №3. – P. 85- 96.

52 Палади Г., Илиади-Тулбуре К., Табуйка У. Г. Задержка внутриутробного развития плода: диагностика и оптимальный метод родоразрешения // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – №. 5. – С. 45-48.

53 Khatib N. et al. The effect of maternal hyperoxygenation on fetal circulatory system in normal growth and IUGR fetuses. What we can learn from this impact // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2017. -№1. – P. 1-5.

54 Dubiel M., Gunnarsson G. Ö., Gudmundsson S. Blood redistribution in the fetal brain during chronic hypoxia // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 2002. – Vol. 20, №2. – P. 117-121.

55 Mifsud W., Sebire N. J. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction // *Fetal diagnosis and therapy*. – 2014. – Vol. 36, №2. – P. 117-128.

56 Redline R.W. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations // *Placenta*. – 2008. – Vol. 29. – P. 86-91.

57 Khalil A. A. et al. The association between fetal Doppler and admission to neonatal unit at term // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2015.– Vol. 213, №1. – P. 57.

58 Слюсарь Т.И. и др. Изменение показателей фетоплацентарного комплекса у пациенток с задержкой внутриутробного развития плода и

антенатальными потерями в анамнезе // Здоровье женщины. – 2015. – №3. – С. 156-158.

59 Стрижаков А. Н., Липатов И. С., Тезиков Ю. В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2012. – №3. – С. 20-25.

60 Uquillas K. R. et al. Doppler US in the Evaluation of Fetal Growth and Perinatal Health // RadioGraphics. – 2017. – Vol. 37, №6. – P. 1831-1838.

61 Kovo M. et al. Pregnancy outcome and placental findings in pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without preeclampsia // Reproductive Sciences. – 2015. – Vol. 22, №3. – P. 316-321.

62 Vedmedovska N. et al. Placental pathology in fetal growth restriction // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2011. Vol. 155, №1. – P. 36-40.

63 Chang K. T.E. Examination of the placenta: medico-legal implications // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – WB Saunders, 2014. – Vol. 19, №5. – P. 279-284.

64 Клинический протокол диагностики и лечения: уход за маловесными новорожденными. Министерство Здравоохранения Республики Казахстан, протокол №6 от «04» мая 2014 года.

65 Блинецова Е.А., Кулакова Н.И., Антонова Л.К. Современные представления о задержке внутриутробного развития у недоношенных детей (обзор литературы) // Верхневолжский медицинский журнал. – 2015. – №4. – С. 13-18.

66 Научно-практическая конференция кафедры неонатологии «Внедрение новых перинатальных технологий в практику родовспоможения» // Сборник научных трудов. ЮНИСЕФ. – Алматы, 2007. - С. 15-18.

67 Carmody J.B., Charlton J.R. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131, №6. – P. 1168-1179.

68 Katz J. et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis // The Lancet. – 2013. – Vol. 382, №9890. – P. 417-425.

69 Перепелица С.А. и др. Пренатальный морфогенез легких и предпосылки для развития РДС у недоношенных новорожденных // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, №6. – С. 53-58.

70 Soll R.F., Morley C.J. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants // The Cochrane database of systematic reviews. – 2000. – №2. – P. 000510.

71 Larroque B. et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study // Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. – 2004. – Vol. 89, №2. – P. 139-144.

72 Tyson J.E., Stoll B. Evidence-based ethics and the care and outcome of extremely premature infants // Clin. Perinatol. - 2003. - №30. – P. 363–389.

- 73 Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants // *BMC pediatrics*. – 2013. – Vol. 13, №1. – P. 59.
- 74 Ballard J.L. et al. New Ballard Score, расширенный до включения крайне недоношенных детей // *Журнал педиатрии*. - 1991. - Т. 119, №3. - С. 417-423.
- 75 Hamrick H. J. et al. Reasons for refusal of newborn vitamin K prophylaxis: implications for management and education // *Hospital pediatrics*. – 2016. – Vol. 6, №1. – P. 15-21.
- 76 Centers for Disease Control and Prevention (CDC et al. Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis--Tennessee, 2013 // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2013. – Vol. 62, №45. – С. 901.
- 77 Schmidt B. et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity // *JAMA-Journal of the American Medical Association*. – 2012. – Vol. 307, №3. – P. 275-282.
- 78 Тарасова Т.Ю., Петрова И.Н., Ожегов А.М. Влияние перинатальных инфекций на здоровье детей с задержкой внутриутробного развития // *Практическая медицина*. – 2011. – №53.
- 79 Fellman V. et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden // *Obstetric Anesthesia Digest*. – 2010. – Vol. 30, №1. – P. 22-23.
- 80 Bastek J.A., Gómez L.M., Elovitz M.A. The role of inflammation and infection in preterm birth // *Clinics in perinatology*. – 2011. – Vol. 38, №3. – P. 385-406.
- 81 Pugni L. et al. Chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants: a clinical overview // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol. 29, №9. – P. 1525-1529.
- 82 Крыжановская М.В. Роль инфекционного фактора в развитии преждевременных родов // *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. – 2011. – Т. 16, №1. – С. 104-107.
- 83 Колобов А.В., Меркулова А.И., Цинзерлинг В.А. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности // *Журнал инфектологии* – 2015. – Т. 7, №1. – С. 47-52.
- 84 Muglia L.J., Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362, №6. – P. 529-535.
- 85 Simmons L.V.E. et al. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions // *Seminars in perinatology*. – WB Saunders, 2010. – Vol. 34, №6. – P. 408-415.
- 86 Наговицына Е. Б. и др. Результаты диагностики внутриутробных и перинатальных инфекций у недоношенных маловесных детей // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2014. – №54. – С. 87-91.
- 87 Vrachnis N. et al. Intrauterine inflammation and preterm delivery // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2010. – Т. 1205, №1. – P. 118-122.

88 Kirchner L. et al. Amnionitis with Ureaplasmaurealyticum or other microbes leads to increased morbidity and prolonged hospitalization in very low birth weight infants // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2007. – Vol. 134, №1. – P. 44-50.

89 Башмакова М.А., Савичева А.М. Врожденные и перинатальные инфекции: проблемы и решения // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59, №5. – С. 17-22.

90 JazayeriMoghadas A., Irajian G. Asymptomatic urinary tract infection in pregnant women // Iranian Journal of Pathology. – 2009. – Vol. 4, №3. – P. 105-108.

91 Зулкарнеева Э.М. Бессимптомная бактериурия у беременных //Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59, №6. – С. 101-107.

92 Burdet J. et al. Inflammation, infection and preterm birth //Current pharmaceutical design. – 2014. – Vol. 20, №29. – P. 4741-4748.

93 Romero R. et al. The role of infection in preterm labour and delivery //Pediatric and perinatal epidemiology. – 2001. – Vol. 15, №2. – P. 41-56.

94 Ельникова Н.Л. и др. Роль плацентарных структурных нарушений в патогенезе недонашивания беременности // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – №5. - С. 40-45.

95 Benirschke K., Burton G. J., Baergen R. N. Anatomy and pathology of the placental membranes // Pathology of the human placenta. – Springer Berlin Heidelberg, 2012. – P. 249-307.

96 Рец Ю.В. Роль плацентарных факторов в формировании перинатальной патологии при плацентарной недостаточности // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2010. – №3. – С. 92-96.

97 Cardenas I. et al. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor // The Journal of Immunology. – 2010. – Vol. 185, №2. – P. 1248-1257.

98 Galinsky R. et al. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development // Journal of Pregnancy. – 2013. – Vol. 2013, №412831. – P. 1-11.

99 Strunk T. et al. Histological chorioamnionitis is associated with reduced risk of late-onset sepsis in preterm infants // Pediatrics. – 2012. – Т. 129, №. 1. – P. e134-e141.

100 Tita A.T.N., Andrews W.W. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis // Clinics in perinatology. – 2010. – Vol. 37, №2. – P. 339-354.

101 Lee J. et al. A signature of maternal anti-fetal rejection in spontaneous preterm birth: chronic chorioamnionitis, anti-human leukocyte antigen antibodies, and C4d //PloS one. – 2011. – Vol. 6, №2. – P. 16806.

102 Bersani I., Thomas W., Speer C. P. Chorioamnionitis—the good or the evil for neonatal outcome? // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2012. – Vol. 25, №1. – P. 12-16.

103 Цинзерлинг В.А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, №4. – С. 5-10.

- 104 Maki Y. et al. Candida Chorioamnionitis Leads to Preterm Birth and Adverse Fetal-Neonatal Outcome // Infectious diseases in obstetrics and gynecology. – 2017. – Vol. 2017. – P. 9060138.
- 105 Czikk M. J., McCarthy F. P., Murphy K. E. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment // Clinical Microbiology and Infection. – 2011. – Vol. 17, №9. – P. 1304-1311.
- 106 Martinelli P. et al. Chorioamnionitis and prematurity: a critical review // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2012. – Vol. 25, №4. – P. 21-23.
- 107 Namba F. et al. Placental Features of Chorioamnionitis Colonized With Ureaplasma Species in Preterm Delivery // Pediatric research. – 2010. – Vol. 67, №2. – P. 166-172.
- 108 Дятлова Л.И., Герасимов В.Н. Особенности ультраструктуры маточно-плацентарной области при беременности, осложненной хориоамнионитом // Журнал научных статей: Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, №2. – С. 181-188.
- 109 Артымук Н.В., Елизарова Н.Н. Особенности морфологии плаценты и состояния новорожденных у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности // Охрана материнства и детства. – 2016. – №1 (27). – С. 48.
- 110 Rocha G. et al. Chorioamnionitis and brain damage in the preterm newborn // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2007. – Vol. 20, №10. – P. 745-749.
- 111 Been J.V. et al. Histological chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: effects on neonatal outcome in preterm infants // American journal of obstetrics and gynecology. – 2009. – Vol. 201, №6. – P. 5871-5878.
- 112 Soraisham A. S. et al. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants // American journal of obstetrics and gynecology. – 2009. – Vol. 200, №4. – P. 372-374.
- 113 Липатов И.С. и др. Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, №4. – С. 63-68.
- 114 Kim C.S. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection // Korean Journal of Pediatrics. – 2010. – Vol. 53, №1. – P. 14-20.
- 115 Кистенева Л.Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии // Детские инфекции. – 2013. – Т. 12, №3. – С. 44-47.
- 116 Cardenas, Ingrid et al. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor // The Journal of Immunology. – 2010. – Vol. 185, №2. – P. 1248-1257.
- 117 Posiseeva L.V. et al. Placental factors of mortinataly: Possibilities of prevention // Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. – 2014. – Vol. 14, №5. – P. 83-86.

118 Tyson R.W., Staat B.C. The intrauterine growth-restricted fetus and placenta evaluation // *Seminars in perinatology*. – WB Saunders, 2008. – Vol. 32, №3. – P. 166-171.

119 Перетятко Л.П., Малышкина А.И., Стороженко Т.В. Клинические, структурные и функциональные аспекты острой плацентарной недостаточности при воспалении в последе // *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii yvestnik*. – 2016. – Т.19, №2. – С. 127.

120 Scott G.M. et al. Cytomegalovirus infection during pregnancy with materno-fetal transmission induces a proinflammatory cytokine bias in placenta and amniotic fluid // *Journal of Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 205, №8. – P. 1305-1310.

121 Peretyatko O.V., Pulikov A.S. Decidual cells reaction on chlamydial damage of placenta // *In the World of Scientific Discoveries V Mire Nauchnykh Otkrytiy*. – 2013. – №39. – P. 90-116.

122 Лобзин Ю.В., Скрипченко Н. В., Васильев В. В. Врожденные инфекции: проблемы и пути решения // *Здоровье-основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. – 2016. – Т. 11, №2. – С. 577-578.

123 Яцык Г.В. Сепсис новорожденных. Современные проблемы диагностики и лечения // *Практика педиатра*. – 2009. – №2. – С. 6-9.

124 Nahar B.S. et al. Neonatal Sepsis in a tertiary care hospital: Evaluation of causative agents and antimicrobial susceptibilities // *Bangladesh Journal of Child Health*. – 2013. – Vol. 37, №1. – P. 14-17.

125 Башмакова Н.В. и др. Выживаемость и актуальные перинатальные технологии при выхаживании новорожденных с экстремально низкой массой тела // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2012. – Т. 12, №1. – С. 4-7.

126 Softić I. et al. Bacterial sepsis in neonates: Single centre study in a Neonatal intensive care unit in Bosnia and Herzegovina // *Acta Medical Academia*. – 2017. – Vol. 46, №1. – P. 7-15.

127 Muller-Pebody B. et al. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? // *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. – 2011. – Vol. 96, №1. – P. 4-8.

128 Jinka D. R. et al. Impact of antibiotic policy on antibiotic consumption in a neonatal intensive care unit in India // *Indian Pediatr*. – 2017. – Vol. 54. – P. 739-41.

129 Kumar A. Systematic bias in meta-analyses of time to antimicrobial in sepsis studies // *Critical care medicine*. – 2016. – Vol. 44, №4. – P. 234-235.

130 Fjalstad J.W. et al. Early-onset sepsis and antibiotic exposure in term infants: a nationwide population-based study in Norway // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2016. – Vol. 35, №1. – P. 1-6.

131 Russell N.J. et al. Risk of early-onset neonatal group B streptococcal disease with maternal colonization worldwide: systematic review and meta-analyses // *Clinical Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 65, suppl 2. – P. 152-159.

132 Руководство по профилактике инфекций в перинатальном периоде, вызванных стрептококком группы Б (краткая версия) // <http://www.rcrz.kz>.

- 133 Cua C. L. et al. Necrotizing Enterocolitis Incidence, Characteristics, and Outcomes in Neonatal Down Syndrome Patients // *American Journal of Perinatology*. – 2017. – Vol. 34, №13. – P. 1368-1374.
- 134 Böhler T. et al. Necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation in neonatal intensive care units in the state of Baden-Württemberg, Germany // *Pediatric reports*. – 2014. – Vol. 6, №1.- P. 5194.
- 135 Müller M.J., Paul T., Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns // *Journal of neonatal-perinatal medicine*. – 2016. – Vol. 9, №3. – P. 233-242.
- 136 Pietz J. et al. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20-year experience // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 119, №1. – P. 164-170.
- 137 Кучеров Ю.И. и др. Диагностика и лечение некротического энтероколита у недоношенных // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2016. – Т. 59, №6. – С. 18-24.
- 138 Samuels N. et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies // *BMC pediatrics*. – 2017. – Vol. 17, №1. – P. 105.
- 139 Frost B.L. et al. New medical and surgical insights into neonatal necrotizing enterocolitis: a review // *JAMA pediatrics*. – 2017. – Vol. 171, №1. – P. 83-88.
- 140 Linsell L. et al. Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: a systematic review // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2016. – Vol. 58, №6. – P. 554-569.
- 141 Позгалева Н.В., Черненко Ю.Ю., Панина О.С. Неинвазивные биомаркеры в диагностике некротического энтероколита у новорожденных различного гестационного возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2017. – Т. 62, №4. – С. 140-141.
- 142 Juhl S.M. et al. Poor validity of the routine diagnosis of necrotising enterocolitis in preterm infants at discharge // *Acta Pediatrics*. – 2017. – Vol. 106, №3. – P. 394-398.
- 143 Eaton S. Necrotizing enterocolitis symposium: Epidemiology and early diagnosis // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2017. – Vol. 52, №2. – P. 223-225.
- 144 Послова Л.Ю., Ковалишена О.В. Проблема диагностики внутриутробных инфекций // *Медицинский альманах*. – 2016. – №3. – С. 57-61.
- 145 Гильмиярова Ф.Н. и др. Полимеразная цепная реакция. История открытия. Новый этап развития // *Ремедиум Приволжье*. – 2017. – №4 (154).- С.17-24.
- 146 Киселева Е.Е. Алгоритм выявления и видовой идентификации бактерий в крови с использованием ПЦР // *Вестник гематологии*. – 2017. - Т.13, №1. – С. 19-24.
- 147 Liszewski M.C. et al. Respiratory Distress in Neonates: Underlying Causes and Current Imaging Assessment // *Radiologic Clinics*. – 2017. – Vol. 55, №4. – P. 629-644.

- 148 Мальцева Л.А. и др. Респираторный дистресс-синдром: современные вопросы дефиниций, клинической картины, алгоритма диагностики // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №4 (75). – С. 108-110.
- 149 Gibelin A. et al. Acute respiratory distress syndrome mimickers lacking common risk factors of the Berlin definition // Intensive care medicine. – 2016. – Vol. 42, №2. – P. 164-172.
- 150 Hofer N. et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks // Neonatology. – 2012. – Vol. 102, №1. – P. 25-36.
- 151 Stocker M. et al. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial // Neonatology. – 2010. – Vol. 97, №2. – P. 165-174.
- 152 Chiesa C. et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period // Clinical Chemical Acta. – 2011. – Vol. 412, №11. – P. 1053-1059.
- 153 Gomez B. et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants // Pediatrics. – 2012. – Vol. 130, №5. – P. 815-822.
- 154 Janota J. et al. Postnatal increase of procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis // European journal of clinical investigation. – 2001. – Vol. 31, №11. – P. 978-983.
- 155 Markic J., Saraga M., Dahlem P. Sepsis Biomarkers in Neonates and Children: C-Reactive Protein and Procalcitonin // Journal of Child Science. – 2017. – Vol. 1, №1. – P. 89-95.
- 156 Bressan S. et al. Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: laboratory markers accuracy and duration of fever // The Pediatric infectious disease journal. – 2010. – Vol. 29, №3. – P. 227-232.
- 157 Enguix A. et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children // Intensive care medicine. – 2001. – Vol. 27, №1. – P. 211-215.
- 158 Вельков В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в лабораторной диагностике воспалительных процессов // Лаборатория, журнал для врачей. – 2008. – №3. – С. 14-19.
- 159 Pérez S.B. et al. Procalcitonin Is a Better Biomarker than C-Reactive Protein in Newborns Undergoing Cardiac Surgery: The PROKINECA Study // Biomarker insights. – 2016. - Vol. 11. – P. 123-129.
- 160 Nahar B.S., Mannan M.A., Noor K., Shahiddullah M. Role of serum procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis // Bang Med Res Counc Bull. – 2011. - Vol. 37, №2. – P. 40-46.
- 161 Мельничук О.С. и др. Диагностическая значимость показателей гемограммы и сывороточных маркеров воспаления при тяжелых бактериальных инфекциях у детей младше 5 лет // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, №1.
- 162 Steinberger E., Hofer N., Resch B. Cord blood procalcitonin and Interleukin-6 are highly sensitive and specific in the prediction of early-onset sepsis

in preterm infants // Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. – 2014. – Vol. 74, №5. – P. 432-436.

163 Amponsah S.K. et al. Diagnostic utility of procalcitonin versus C-reactive protein as markers for early-onset neonatal sepsis at Korle-Bu Teaching Hospital // Pan African Medical Journal. – 2017. – Vol. 27, №1.- P. 142.

164 Fukuzumi N. et al. Age-specific percentile-based reference curve of serum procalcitonin concentrations in Japanese preterm infants // Scientific reports. – 2016. – Vol. 6. – P. 23871-23871.

165 Joram N. et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study // European journal of clinical microbiology & infectious diseases. – 2011. – Vol. 30, №8. – P. 1005-1013.

166 Tam P.Y.I., Bendel C. M. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions // Pediatric Research. – 2017. – Vol. 82, №4. – P. 574-583.

167 Vouloumanou E.K. et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // Intensive care medicine. – 2011. – Vol. 37, №5. – P. 747-762.

168 Mussap M. et al. The importance of biomarkers in neonatology // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – WB Saunders, 2013. – Vol. 18, №1. – P. 56-64.

169 Topcuoglu S. et al. Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2016. – Vol. 29, №11. – P. 1834-1839.

170 Mussap M. et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2012. – Vol. 25, №5. – P. 51-53.

171 Poggi C. et al. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns // Pediatrics. – 2015. – Vol. 135, №1. – P. 68-75.

172 Rougé C. et al. Fecal calprotectin excretion in preterm infants during the neonatal period // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, №6. – P. 11083.

173 Долгих Т. И. Фекальный кальпротектин—неинвазивный биомаркер воспалительного процесса кишечника // Спецвыпуск «Лаборатория. – 2013. – №3. – С. 44-46.

174 Zhang M., Zhang X., Zhang J. Diagnostic Value of Fecal Calprotectin in Preterm Infants with Necrotizing Enterocolitis // Clinical laboratory. – 2016. – Vol. 62, №5. – P. 863-869.

175 Pergialiotis V. et al. Calprotectin levels in necrotizing enterocolitis: a systematic review of the literature // Inflammation Research. – 2016. – Vol. 65, №11. – P. 847-852.

176 Силина Е.В. и др. Диагностическое применение качественно-количественных показателей биомаркеров кишечного воспаления у новорожденных с хирургической стадией некротизирующего энтероколита // Научные стремления. – 2016. – №4. – С. 46-51.

177 Chauhan N., Tiwari S., Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview // *Microbial Pathogenesis*. – 2017. – №107. – P. 234-242.

178 Bartholomew J., Kovacs L., Papageorgiou A. Review of the antenatal and postnatal use of steroids // *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2014. – Vol. 81, №5. – P. 466-472.

179 Mihatsch W.A. et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2016. – Vol. 63, №1. – P. 123-129.

180 Burke M. et al. Perinatal influences on the uptake of newborn Vitamin K prophylaxis—a retrospective cohort study // *Australian and New Zealand journal of public health*. – 2015. – Vol. 39, №6. – P. 573-576.

181 Johnson P. Vitamin K prophylaxis in the newborn: indications and controversies // *Neonatal Network*. – 2013. – Vol. 32, №3. – P. 193-199.

182 Hamrick H.J. et al. Reasons for refusal of newborn vitamin K prophylaxis: implications for management and education // *Hospital pediatrics*. – 2016. – Vol. 6, №1. – P. 15-21.

183 Strehle E. M. Vitamin K Deficiency and its Prevention and Treatment in Infants // *Nutrition in Infancy*. – Humana Press, 2013. – P. 429-439.

184 Greer F.R. Vitamin K the basics—What's new? // *Early human development*. – 2010. – Vol. 86, №1. – P. 43-47.

185 Loughnan P.M. et al. Late onset haemorrhagic disease in premature infants who received intravenous vitamin K1 // *Journal of paediatrics and child health*. – 1996. – Vol. 32, №3. – P. 268-269.

186 Clarke P., Mitchell S.J., Shearer M.J. Total and differential phylloquinone (vitamin K1) intakes of preterm infants from all sources during the neonatal period // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7, №10. – P. 8308-8320.

187 Шабалов Н. П. Неонатология: учеб. пособие // В 2 т.—5-е изд., испр. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 542-555.

188 Рыжков В. В. и др. Перинатальные аспекты внутриутробных инфекций // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2017. – Т. 17, №4. – С. 33-36.

189 Roberts D. et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2017. – Т. 3. – P. 004454.

190 Сейталини И.А. и др. Особенность плацент при преждевременных родах // *Достижения вузовской науки*. – 2012. – №1. – С. 71-75.

191 Маянский А. Н. Инфекционные взаимоотношения в системе «мать-плод» // *Вопросы диагностики в педиатрии*. – 2009. – Т. 1, №4, ч. 1. – С. 12-19.

192 Mat-Nor M.B. et al. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality // *Journal of critical care*. – 2016. – Vol. 33. – P. 245-251.

193 Федорова Т.А. и др. Сравнительная ценность прокальцитонина и пресепсина в диагностике инфекционного эндокардита // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22, №11-12. – С. 31-37.

194 Михайлова О.В. и др. Диагностическая ценность прокальцитонина и С-реактивного белка при врожденных инфекциях у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, №4. – С. 422-428.

195 Киселевич М.Ф. и др. Течение беременности и родов у женщин с синдромом задержки внутриутробного развития плода / отв. ред. Сукиасян А.А., к. э. н., ст. преп. – Уфа: Аэтерна, 2015. – С. 176-180.

196 Цинзерлинг В.А. и др. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности // Журн. инфектол. – 2015. – Т. 7, №1. – С. 47-52.

197 Степанов Ю.М., Псарева И.В. Роль биомаркеров в диагностике хронических воспалительных заболеваний кишечника // Гастроэнтерология. – 2017. – Т. 51, №1. – С. 56-63.

198 Sipponen T., Puustinen L., Numminen K. Correlation of Fecal Calprotectin with Small Bowel MRI Findings in Crohn's Disease // Global Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2016. – Vol. 4, №1. – P. 12-17.

199 Chauhan N., Tiwari S., Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview // Microbial Pathogenesis. – 2017. – №107. – P. 234-242.

200 Листопадова А.П. и др. Прогнозирование эрозивного поражения слизистой оболочки желудка у детей, больных ювенильным артритом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №1. – С. 17-20.

201 Даутбаева Ж.Р., Оспанова Д.А., Мырзабекова Г.Т. Состояние здоровья и развитие детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении // Вестник КазНМУ. – 2015. – №2. – С.169-171.

202 Мамедалиева Н. М., Ким В. Д., Кейдарова С. А. Особенности перинатальных исходов поздних преждевременных родов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – №2. – С. 8-12.

203 Verma I., Avasthi K., Berry V. Urogenital Infections as a risk factor for preterm labor: A hospital-based case-control study // The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. – 2014. – Vol. 64, №4. – P. 274-278.

204 Agrawal V., Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – WB Saunders, 2012. – Vol. 17, №1. – P. 12-19.

205 Santana D.S. et al. Twin pregnancy and severe maternal outcomes: the world health organization multicountry survey on maternal and newborn health // Obstetrics & Gynecology. – 2016. – Vol. 127, №4. – P. 631-641.

206 Goldstein R.F. et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis // Jama. – 2017. – Vol. 317, №21. – P. 2207-2225.

207 McGillick E.V. et al. Chronic hypoxaemia as a molecular regulator of fetal lung development: implications for risk of respiratory complications at birth // *Pediatric respiratory reviews*. – 2017. – Vol. 21. – P. 3-10.

208 Мальцева Л.А. и др. Международные рекомендации по проведению интенсивной терапии при остром респираторном дистресс-синдроме // *Медицина неотложных состояний*. – 2016. – №4. – С. 111-113.

209 Малышкина А.И. и др. Патоморфологические особенности плацент у женщин с угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности // *Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa*. – 2016. – Т. 16, №5.

210 Bekmukhambetov Y. et al. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2016. – Vol. 76, №4. – P. 299-306.

211 Radjabova Z.A., Karimova F.D. Hemodynamics features investigation in research groups of pregnant women mother-placenta-fetus system // *European science review*. – 2016. – №3-4. – P. 149-151.

212 Maisonneuve E. et al. 334: Impact of chorioamnionitis on neonatal neurological outcomes and mortality in premature infants born after spontaneous preterm labour or rupture of membranes // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 216, №1. – С. 202-203.

213 Thomas W., Speer C.P. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? // *Neonatology*. – 2011. – Vol. 99, №3. – P. 177-187.

214 Su Y.Y. et al. Morbidity and mortality of very low birth weight infants in Taiwan—Changes in 15 years: A population based study // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2016. – Vol. 115, №12. – P. 1039-1045

215 Lawn J.E., Cousens S., Zupan J. Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? // *Lancet*. – 2005. - №365(9462). – P. 891–900.

216 Чувакова Т.К. Эффективные технологии ухода и медицинской помощи новорожденным детям: учебное пособие. – Астана, 2015. - 260 с.

217 Friedman S., Richardson S.E., Jacobs S.E., O'Brien K. Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome // *Pediatr Infect Dis J*. – 2000. - №19(6). – P. 499–504.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ  
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА  
ASFENDIYAROV KAZAKH NATIONAL  
MEDICAL UNIVERSITY

### АКТ

#### внедрения результатов научно-исследовательской работы в Центре перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы

**Наименования предложения:** «Схема повторного введения Витамина К для профилактики геморрагических осложнений у маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных с группой риска реализации инфекционных заболеваний».

**Работа включена из результатов научно-исследовательской работы на соискание ученой степени доктора PhD** «Прогностическое значение инфекционного фактора в оценке заболеваемости маловесных детей».

**Форма внедрения** - проведение семинара, мастер класса, подготовка на рабочем месте.

**Ответственный за внедрение и исполнитель** – докторант кафедры детских болезней, врач второй категории по специальности «Неонатология» Алтынбаева Г.Б., врач высшей категории по специальности «Неонатология» Амантаева М.Е.

**Эффективность внедрения** - медико-социальная (повышение выживаемости маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных)

**Предложения, замечания учреждения осуществляющего внедрение** - рекомендуется внедрить во всех родовспомогательных учреждениях.

**Срок внедрения:** 2016-2017гг

Председатель комиссии,  
Директор ЦПиДКХ

Жакашева Э.К.

Члены:  
(ответственные за внедрение по центру)



Чагай М.С

Усманова М.М.

Исполнители:

Докторант кафедры детских болезней

Алтынбаева Г.Б.

Ассистент кафедры детских болезней

Амантаева М.Е.

исп: Жексенгул С.

Акт внедрения  
Кафедра детских болезней

Страница 1 из 1



КАФЕДРА НЕОНАТОЛОГИИ  
АКТ ВНЕДРЕНИЯ

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы  
в Центре перинатологии и детской кардиохирургии г.Алматы

**Наименование предложения** – Ранняя неинвазивная диагностика некротического энтероколита у маловесных детей

**Работа включена из результатов научно-исследовательской работы на соискание ученой степени PhD** «Прогностическое значение инфекционного фактора в оценке и прогнозе заболеваемости у маловесных детей», 2016г.

**Форма внедрения** – проведение семинара, мастер-класса, подготовка на рабочем месте

**Ответственный за внедрение и исполнитель** - докторант кафедры неонатологии, врач второй категории по специальности «Неонатология» Алтынбаева Г.Б., ассистент кафедры неонатологии, врач второй категории по специальности «Неонатология» Адилбекова И.М.

**Эффективность внедрения** - медико-социальная (повышение выживаемости маловесных детей)

**Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение** -рекомендуется внедрение во всех родовспомогательных учреждениях

**Сроки внедрения** 2016 г. – 2017 г.

Председатель комиссии:

Члены (ответственные за внедрение,  
по центру)

Исполнители, докторант кафедры неонатологии  
КазНМУ:

Ассистент кафедры неонатологии



Занилова Т.П.

Чагай М.С.

 Алтынбаева Г.Б.

 Адилбекова И.М.



АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы  
в Центре перинатологии и детской кардиохирургии г.Алматы

**Наименование предложения** – Применение предикторов (прокальцитонин, пресепсин) в ранней диагностике сепсиса у маловесных новорожденных.

**Работа включена из результатов научно-исследовательской работы на соискание ученой степени PhD** «Прогностическое значение инфекционного фактора в оценке и прогнозе заболеваемости у маловесных детей», 2016г

**Форма внедрения** -проведение семинара, мастер-класса, подготовка на рабочем месте.

**Ответственный за внедрение и исполнитель**- докторант кафедры детских болезней, врач второй категории по специальности «Неонатология» Алтынбаева Г.Б., ассистент кафедры детских болезней.

**Эффективность внедрения** - медико-социальная (повышение выживаемости маловесных новорожденных).

**Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение** – рекомендуется внедрение во всех родовспомогательных учреждениях.

**Срок внедрения** 2016г-2017г.

Председатель комиссии,  
директор ЦП и ДКХ:



*Жакашева*

Жакашева Э.К.

Члены: (ответственные за внедрение по центру)

Чагай М.С.

Исполнитель, докторант кафедры детских болезней:

*Алтынбаева*

Алтынбаева Г.Б.

# ПРИЛОЖЕНИЕ Б

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
о государственной регистрации прав  
на объект авторского права

№ 37 г. 6 января 2017

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Возможности ранней неинвазивной диагностики некротического энтероколита у недоношенных детей» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются Алтынбаева Гульмира Бекназаровна, Божбанбаева Нишанкуль Сейтбековна.

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный 29 апреля 2016 года, принадлежат Алтынбаевой Г.Б., Божбанбаевой Н.С. и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре № 37 от 6 января 2017 года имеется.

Заместитель министра  
Э.Азимова

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
ИС 007072

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды  
мемлекеттік тіркеу туралы  
**ҚУӘЛІК**

№ 37 ж. 6 қаңтар 2017

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары Гульмира Бекназаровна Алтынбаева, Нишанкуль Сейтбековна Божбанбаева болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдік құқықтар «Возможности ранней неинвазивной диагностики некротического энтероколита у недоношенных детей» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдік құқықтар және 2016 жылғы 29 сәуірде жасалған объекті Г.Б. Алтынбаеваға, Н.С. Божбанбаеваға тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізімде 2017 жылғы 6 қаңтарда жасалған № 37 жазба бар.

Министрдің орынбасары  
Э.Азімова

**ҚУӘЛІК**

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеу туралы

## ҚУӘЛІК

№ 2686 ж. 17 қараша 2017 ж.

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары Г. Бекназаровна, А. Алтынбаева, Н. Нишанкуль, С. Сейтбековна, Б. Божбанбаева болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдікті құқықтар «ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИТАМИНА К В ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕМОПРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МАЛОВЕСНЫХ СРОКУ GESTACИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдікті құқықтар және 2016 жылғы 5 желтоқсанда жасалған объекті Г. Б. Алтынбаеваға, Н. С. Божбанбаеваға тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізілімде 2017 жылғы 17 қарашада жасалған № 2686 жазба бар.

Министрдің орынбасары

Э. Азимова



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации прав на объект авторского права

№ 2686 г. 17 ноября 2017 г.

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИТАМИНА К В ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕМОПРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МАЛОВЕСНЫХ СРОКУ GESTACИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются Алтынбаева Гульмира Бекназаровна, Божбанбаева Нишанкуль Сейтбековна.

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный 5 декабря 2016, принадлежат Алтынбаевой Г. Б., Божбанбаевой Н. С. и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 2686 от 17 ноября 2017 года имеется.

Заместитель министра

Э. Азимова



ИС 0228

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды  
мемлекеттік тіркеу туралы

## ҚУӘЛІК

№ 2755 20 қараша 2017 ж.

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары **Гульмира Бекназаровна Алтынбаева, Нишанкуль Сейтбековна Божбанбаева** болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдік құқықтар «Клинико-диагностическое и прогностическое значение предикторов неонатальных инфекций у маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдік құқықтар және **2017 жылғы 27 наурызда** жасалған объекті **Г.Б. Алтынбаеваға, Н.С. Божбанбаеваға** тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізілімде **2017 жылғы 20 қарашада** жасалған № 2755 жазба бар.

Министрдің орынбасары **Э. Азімова**

## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации прав  
на объект авторского права

№ 2755 20 ноября 2017 г.

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Клинико-диагностическое и прогностическое значение предикторов неонатальных инфекций у маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются **Алтынбаева Гульмира Бекназаровна, Божбанбаева Нишанкуль Сейтбековна**.

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный **27 марта 2017 года**, принадлежат **Алтынбаевой Г.Б., Божбанбаевой Н.С.** и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 2755 от **20 ноября 2017 года** имеется.

Заместитель министра **Э. Азімова**

ИС 0246

# ПРИЛОЖЕНИЕ В



1440616

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
ӘДІЛЕТ МИНИСТРЛІГІНІҢ  
"ҰЛТТЫҚ ЗИЯТКЕРЛІК МЕНШІК  
ИНСТИТУТЫ"  
ШАРУАШЫЛЫҚ ЖҮРГІЗУ  
ҚҰҚЫҒЫНДАҒЫ РЕСПУБЛИКАЛЫҚ  
МЕМЛЕКЕТТІК ҚӘСІПОРНЫ



РЕСПУБЛИКАНСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
ПРЕДПРИЯТИЕ НА ПРАВЕ  
ХОЗЯЙСТВЕННОГО ВЕДЕНИЯ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЮСТИЦИИ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Орынбор к-сі, 8-үй, Министрантер үйі, №1 – кіреберіс,  
Есідің сол жағалауы, Астана қ. Қазақстан Республикасы, 010000  
тел.: (7172)74-95-80, факс (7172) 74-96-21  
<http://www.kazpatent.kz>, e-mail: [kazpatent@kazpatent.kz](mailto:kazpatent@kazpatent.kz)

ул. Орынбор, д. 8, Дом министерств, подъезд №1,  
Левобережье, г. Астана, Республика Казахстан, 010000  
тел.: (7172)74-95-80, факс (7172) 74-96-21  
<http://www.kazpatent.kz>, e-mail: [kazpatent@kazpatent.kz](mailto:kazpatent@kazpatent.kz)

Хат алмасу кезінде 07.12.2016  
№ 2016/1143.1 өтініміне сілтеме беруді сұраймыз

Алтынбаева Гульмира Бекназаровна

ул. Т. Сауранбаева, 16/2, кв. 5,  
город Алматы, 050011

При переписке просим ссылаться на заявку  
№ 2016/1143.1 от 07.12.2016

### *Уведомление о положительном результате формальной экспертизы*

Настоящим РГП «НИИС» уведомляет заявителя о том, что формальная экспертиза по заявке на изобретение «Способ ранней диагностики некротического энтероколита у маловесных детей» завершена.

- (21) 2016/1143.1
- (22) 07.12.2016
- (71) Алтынбаева Гульмира Бекназаровна (KZ)  
Божбанбаева Нишанкуль Сейтбековна (KZ)
- (72) Алтынбаева Гульмира Бекназаровна; Божбанбаева Нишанкуль Сейтбековна

Начальник управления

*Искакова*

К. Искакова

Эксперт

*Дюсенбина*

Ш. Дюсенбина





КАЗАКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
ӘДІЛЕТ МИНИСТРЛІГІНІҢ  
"ҰЛТТЫҚ ЗИЯТКЕРЛІК МЕНШІК  
ИНСТИТУТЫ"  
ШАРУАШЫЛЫҚ ЖҮРГІЗУ  
ҚҰҚЫҒЫНДАҒЫ РЕСПУБЛИКАЛЫҚ  
МЕМЛЕКЕТТІК КӘСПОРНЫ



РЕСПУБЛИКАНСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
ПРЕДПРИЯТИЕ НА ПРАВЕ  
ХОЗЯЙСТВЕННОГО ВЕДЕНИЯ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЮСТИЦИИ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Қорғалжин тас жолы, 3Б ғимараты, Астана қ. Қазақстан Республикасы, 010000  
<http://www.kazpatent.kz>, e-mail: [kazpatent@kazpatent.kz](mailto:kazpatent@kazpatent.kz)

шоссе Қорғалжин, здание 3Б, г. Астана, Республика Казахстан, 010000  
<http://www.kazpatent.kz>, e-mail: [kazpatent@kazpatent.kz](mailto:kazpatent@kazpatent.kz)

Хат алмасу кезінде 23.08.2017  
№ 2017/0703.1 өтініміне сілтеме береді сұраймыз

Алтынбаева Г. Б.  
ул. Т. Сауранбаева, 16/2, кв. 5,  
г. Алматы, 050011

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АРНАУЛЫҚ ЗАТТІК ӘДІЛЕТ  
"ҰЛТТЫҚ ЗИЯТКЕРЛІК МЕНШІК  
ИНСТИТУТЫ"  
ҚАҒАЗДЫҒА АЙНАЛДЫРЫЛҒАН  
РЕСПУБЛИКА АРНАУЛЫҚ ЗАТТІК ӘДІЛЕТ

При переписке просим ссылаться на заявку  
№ 2017/0703.1 от 23.08.2017

04 ОКТ 2017

*Уведомление о положительном результате формальной экспертизы*

32150 Настоящим РГП «НИИС» уведомляет заявителя о том, что формальная экспертиза по заявке на изобретение «Способ профилактического введения витамина К1 (фитоменадион) по схеме у маловесных к сроку гестации недоношенных новорожденных» завершена.

- (21) 2017/0703.1
- (22) 23.08.2017
- (71) Алтынбаева Гульмира Бекназаровна (KZ);  
Божбанбаева Нишанкуль Сейтбековна (KZ)
- (72) Алтынбаева Гульмира Бекназаровна (KZ);  
Божбанбаева Нишанкуль Сейтбековна (KZ)

Начальник управления

К. Исакова

Эксперт

А. Сатанова