

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание степени доктора философии
(PhD) по специальности **6D110100-** «Медицина»
Алтынбаевой Гульмиры Бекназаровны
**«Прогностическое значение инфекционного фактора в оценке
заболеваемости маловесных детей»**

Актуальность проблемы

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) 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 [Stoll B.J., 2011, Божбанбаева Н.С., 2012, Patel R.M., 2015, Мамедалиева Н.М., 2015]. 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 [Miller S.L., 2016, Чувакова Т.К., 2015; Антонова Л.Е., 2017]. Это обусловлено сохраняющейся высокой летальностью, трудностями диагностики и лечения детей.

Высокая вероятность сочетанной патологии, полиморфность и 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 [Nargis W., 2014; Вельков В.В., 2016].

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

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 клиничко-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 (*авторское право № 37*).
2. Впервые в РК на основе изучения перинатальных факторов риска, механизмов развития, морфологических изменений последа и клинико-лабораторных особенностей течения неонатальных инфекций (внутриутробная пневмония, внутриутробный сепсис, некротический энтероколит) у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, разработан «Алгоритм диагностики неонатальных инфекций с учетом факторов риска» (*авторское право № 2755*).
3. Впервые в РК обоснована «Схема профилактического применения витамина К₁ у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации с риском возникновения неонатальной инфекции на уровне родовспомогательного учреждения», заключающаяся в еженедельном парентеральном введении препарата (от 0 до 21 дня жизни) (*авторское право № 2686*).
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 неонатальной инфекции у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, будут способствовать доклинической их диагностике и проведению адекватного лечения.
3. Оптимизация ранней диагностики НЭК 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 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 К₁ 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 К₁ с учетом факторов риска у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации способствует снижению частоты геморрагических осложнений.

Выводы

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 клиничко-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 K₁ 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 ($p < 0,05$).

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 15 печатных работ, из них 1 статья с импакт-фактором. Имеются 3 актов внедрения в клинику, 3 авторских права и 2 положительных уведомлений о выдаче патента.

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.

Алтынбаева Гульмира Бекназарқызының
6D110100- «Медицина» мамандығы бойынша
PhD философия докторы ғылыми дәрежесіне
«Төмен дене салмақтағы нәрестелерді бағалауда инфекциялық фактордың
маңызы» диссертациясының
АННОТАЦИЯСЫ

Мәселенің өзектілігі

Құрсақішілік дамудың кідіруі (КІДК) балалар өлімі және аурушылдығының маңызды факторы болып табылады. Соңғы 10 жыл ішінде жүргізілген зерттеулер нәтижесі нәрестелер өлімі және аурушылдығы себептерінің құрылымында неонатальдық инфекцияның маңыздылығын көрсетеді [Stoll V.J., 2011, Божбанбаева Н.С., 2012, Patel R.M., 2015, Мамедалиева Н.М., 2015]. Бірақ қазіргі уақытқа дейін, құрсақішілік даму кідіруімен шала туылған нәрестелерде ерте және кеш неонатальдық инфекциялардың клиникалық – диагностикалық, терапевтік аспектілері (гестация мерзімінен дене салмағы аз шала туылған нәрестелер) толық зерттелмеген [Miller S.L., 2016, Чувакова Т.К., 2015; Антонова Л.Е., 2017]. Бұл летальдық жағдайдың жоғары болуымен, диагностика және емдеу қиындықтарымен байланысты.

Қосарланған патологияның жоғары болуы, клиникалық көрінісінің полиморфты және айқын болмауы шала туылған нәрестелерде неонатальдық инфекциялардың емі мен диагностикасын күрделендіреді. Бұл категориядағы науқастардың жоғары сезімталды тесттерін біркелкі және объективті бағалау күрделі, өйткені диагностикалық ақпараттылығы және тиімділігі төменірек [Nargis W., 2014; Вельков В.В., 2016].

Сонымен, зерттелетін мәселенің неонатологиядағы өзектілігі гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелер туылу жиілігі жоғары болуымен, олардың арасында неонатальдық инфекциялар таралуы, инфекциялық үрдіс даму қатерін болжау мүмкіндігінің нақты диагностикалық критерийлері, олардың асқынуларының алдын алу тәсілдерінің қажеттілігімен негізделген.

Жұмыс мақсаты

Гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде неонатальдық инфекциялардың қатер факторларын ескере отырып, диагностикасының тиімділігін арттыру.

Міндеттері

1. Гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелердің неонатальдық өлімі құрылымында инфекциялық аурушылдықтың ролін анықтау.
2. Гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерге қолайсыз әсер ететін, неонатальдық инфекция дамуына алып келетін қатер факторларын анықтау.
3. Гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелердің неонатальдық инфекциялардың клиникалық-зертханалық сипаттамасын зерттеу.

4. Гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде неонатальдық инфекциялардың қатер факторларын ескере отырып, диагностика алгоритмін жасау.

5. Гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде геморрагиялық асқынулардың қатер факторларын ескере отырып, алдын алу кестесін жасау.

Ғылыми жаңалығы

1. ҚР –да алғаш рет гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде ерте және кеш неонатальдық инфекциялардың клиникаға дейінгі инвазивті (пресепсин, прокальцитонин) және инвазивті емес (фекальдық кальпротектин, гемоглобин-гаптоглобиндік кешен) маркерлерінің диагностикалық және болжамдық мағынасы ашылды (*№37 авторлық құқық*).

2. ҚР –да алғаш рет гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде неонатальдық инфекциялардың (құрсақішілік пневмония, құрсақішілік сепсис, некротикалық энтероколит) даму механизмдерін, перинатальдық қатер факторларын, бала жолдасы морфологиялық өзгерістерін және клиникалық-зертханалық ағымының ерекшеліктерін зерттеу негізінде «Неонатальдық инфекциялар қатер факторларын ескере отырып, диагностикасының алгоритмі» құрастырылды (*№ 2755 авторлық құқық*).

3. ҚР –да алғаш рет «Босануға көмектесетін мекемелер деңгейінде неонатальдық инфекциялар даму қатері бар гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде профилактикалық К₁ дәруменін қолдану» апта сайын препаратты парентеральды енгізу түрінде (өмірінің 21 күніне дейін) негізделді (*№ 2686 авторлық құқық*).

4. Инфицирленген гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелердің летальдық жағдайындағы неонатальдық инфекциялардың патогенетикалық және патоморфологиялық механизмдерінің жетекші ролі туралы даму қатерін болжау концепциясы құрастырылды.

Зерттеу қорытындыларының тәжірибелік маңызы

1. Перинатальдық медицинада концепцияны қолдану, летальдық жағдаймен гестация мерзіміне дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде ерте және кеш неонатальдық инфекция дамуының қатер факторларын болжауға мүмкіндік береді.

2. Гестация мерзіміне дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде ерте және кеш неонатальдық инфекциялардың зерханалық критерийлері клиникаға дейінгі диагностикасы мен адекватты емін жүргізуге ықпал етеді.

3. Инвазивті емес экспресс-тесттерді қолдана отырып, некротикалық энтероколиттің ерте диагностикасын оптимизациялау аурудың қолайсыз салдарларын азайтуға бағытталған ерте сатыларында диагностикалау және дер кезінде ем тағайындауға мүмкіндік береді.

4. Жасалған «босануға көмектесетін мекемелер деңгейінде гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде ерте және кеш неонатальдық инфекциялар диагностикасының алгоритмі» ерте және кеш неонатальдық инфекцияларды дер кезінде диагностикалауға және этиотропты емін адекватты тағайындауға көмектеседі, ол өз кезегінде

инфекциялық аурулар кезінде ерте және кеш неонатальдық өлім жағдайын азайтуға мүмкіндік береді.

5. Жасалған профилактикалық K_1 дәруменін қолдану кестесі гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде қатер факторларын ескере отырып, геморрагиялық асқынулардың алдын алу үшін ұсынылған.

Қорғауға шығарылатын, негізгі мәселелер

1. Респираторлық-дисстресс синдроммен қатар, ауыр геморрагиялық асқынулармен жүретін неонатальдық инфекция, гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелер өлім жағдайының негізгі себебі ретінде қаралады.

2. Инфицирленіп қайтыс болған гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде бала жолдасы патологиясының ерекшеліктері оның барлық құрамдас бөліктерінде: плацентаның дистрофиялық өзгерістері және айқын созылмалы плацентарлық жетіспеушілік фондында плацентада, кіндік және ұрық қабықшаларында инфекциялық – қабыну үрдістің болуы болып табылады.

3. Гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде неонатальдық инфекциялардың ерте (клиникаға дейінгі) маркерлері пресепсин (CD14 макрофагы рецепторының арнайы фрагменті) және прокальцитонин (полипептид, кальцитониннің белсенді емес ізашары) болып қалыптасты.

4. Инвазивті емес экспресс-тесттер – кальпротектин (маркер интестинальдық қабыну маркері), гемоглобин-гаптоглобиндік кешен (жара үрдісі маркері) гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелердегі некротикалық энтероколиттің ерте маркерлері болып табылады.

5. Жасалған профилактикалық K_1 дәруменін қолдану кестесі гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде қатер факторларын ескере отырып, геморрагиялық асқынулардың жиілігін азайтуға мүмкіндік береді.

Қорытынды

1. Нәрестелер өлім жағдайының құрылымында (2013-2015жж. кезеңінде БКХ және ПО ретроспективтік талдауы), шала туылған нәрестелер 91,5% құрайды, олардың ішінде гестация мерзімінен дене салмағы төмен нәрестелер 30,4% болып табылады. Неонатальдық инфекциялар летальдық жағдайлар құрылымында 36,8% құрады. Кеш неонатальдық инфекциялар 1,5 рет жиірек, ерте инфекцияларға қарағанда (60% және 40%; сәйкесінше).

2. Гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде инфицирленудің анте-интранатальдық факторлары: анасының асқынған акушерлік анамнезі (73,9%), бактериурия (69,6%), қағанақ суының ерте кетуі (39,1%), қағанақ суының көп болуы (18,4%); бала жолдасының құрамдас бөліктерінде инфекциялық-қабыну үрдісі ірінді-некротикалық сипатта: децуидит (82,6%), васкулит (60,9%), хориоамнионит (56,5%), интервиллизит (46,8%), фуникулит (39,1%).

3. Ерте (n=30) және кеш (n=45) неонатальдық инфекциядан қайтыс болған балаларды (n=75) морфогистологиялық зерттеуде клиникалық-зертханалық мәліметтер қорытындысы басымырақ гемостаз жүйесінің зақымдануын

көрсетті: ішкі мүшелерге қанқұйылу (61,1%), 3-4 дәрежелі ҚІҚ (ВЖК) (31,2%) түрінде геморрагиялық синдром (92,3%) .

3. Инфицирленіп шетінеген гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелердің аналарында бала жолдасын морфогистологиялық зерттеу оның барлық құрамдас бөліктерінде зақымдану басым екенін: плацентада, кіндік және ұрық қабында плацентаның дистрофиялық өзгерістері ($p < 0,001$) фонында, созылмалы плацентарлық жетіспеушіліктің субкомпенсирленген (81,8%) және декомпенсирленген (13,3%) түрлері анықталды.

4. Гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде ерте неонатальдық (құрсақішілік) инфекциялардың этиологиялық құрылымы, 88% жағдайда арнайы емес бактериальдық флора, тек 12% жағдайда арнайы (TORCH) инфекциямен (ЦМВИ, хламидий, микоплазмалық, герпесвирустық) верифицирленген.

5. Гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде ерте неонатальдық инфекция предикторы пресепсин (CD14 макрофагтар рецепторының арнайы фрагменті), ал кеш неонатальдық инфекция предикторы – прокальцитонин (полипептид, кальцитониннің белсенді емес ізашары) болып табылады. Сонымен бірге сезімталдығы және позитивтік (PPV) және негативтік (NPV) нәтижелер, бірінші жағдайда - 94,8 %, 93,2% және 75%, екінші жағдайда - 98,4%, 68,4% и 92,1% болжамдық мәні анықталды. Ерте неонатальдық инфекция кезінде пресепсин және СРБ арасында оң корреляциялық байланыс анықталды ($r_{xy} = 0,4$; $p = 0,01$ ықтималдығы 95% деңгейде).

6. Некротикалық энтероколит инвазивті емес маркері фекальдық кальпротектин болып табылады (интестинальдық қабыну маркері) - Se - 89,4%, PPV - 89,5% и NPV - 94,7%. Фекальдық кальпротектин тесті оң нәтижелі балаларда прокальцитонинмен (M - 28,5) пресепсиннің (M - 1045) орташа деңгейдегі көрсеткіштерінің тура корреляциялық байланысы анықталды ($r_{xy} = 0,74$ ықтималдығы p-95% деңгейде).

7. Жасалған профилактикалық K₁ дәруменін қолдану кестесі тиімді перинатальдық технологиялармен бірге кешенді түрде неонатальдық инфекция даму қатері бар гестация мерзімінен дене салмағы төмен шала туылған нәрестелерде бақылау тобымен салыстырғанда геморрагиялық асқынулардың жиілігінің статистикалық мәнін төмендетуге ықпал етті ($p < 0,05$).

Басылымдар

Диссертация материалдары бойынша 15 басылым, оның ішінде 1 мақала импакт-фактормен жарияланды. 3 клиникаға енгізу актілері, 3 авторлық құқыққа мемлекеттік тіркеу куәлігі, 2 инновациялық патент тапсыру туралы оң хабарлама алынды.

Диссертация көлемі және құрылымы

Диссертация 126 парақта басылған, кіріспе, әдебиетке шолу, көлемін сипаттау және зерттеу әдістері, меншікті зерттеу нәтижелерімен 5 тарау, қорытынды, тәжірибелік ұсыныстардан тұрады. Қолжазба кестелермен (34), суреттермен (21), қосымшалармен (8) иллюстрацияланған. Библиографиялық көрсеткіш орыс және шет тілдерінде 217 әдебиет көзінен тұрады.

ANNOTATION

Thesis for a PhD Doctor's Degree
in the specialty 6D110100 - "Medicine"

Altynbayeva Gulmira Beknazarovna

"The prognostic value of the infectious factor in assessing the incidence of low birth-weight children"

Topicality of the problem

Intrauterine growth retardation (IUGR) is an important factor in the morbidity and mortality of children. The results of studies conducted over the past 10 years prove the significance of neonatal infection in the structure of causes of newborns mortality and morbidity [Stoll B.J., 2011, Bozhbanbaeva N.S., 2012, Patel R.M., 2015, Mamedalieva N.M., 2015]. However, to date, the clinical, diagnostic, therapeutic aspects of early and late neonatal infections of preterm infants with intrauterine growth retardation (preterm low-birth weight infants,) are contradictory and not fully understood [Miller SL, 2016, Chuvakova TK, 2015; Antonova L.E., 2017]. This is due to the continuing high mortality, difficulties in diagnosing and treating children.

The high probability of combined pathology, polymorphism and poor clinical picture complicate the diagnosis and treatment of premature infants neonatal infections. An objective and unambiguous evaluation of many highly sensitive tests in this category of patients is significantly hampered, due to lower diagnostic information and effectiveness [Nargis W., 2014; Velkov V.V., 2016].

Thus, the topicality of the studied problem in neonatology is due to the prevalence of neonatal infections among preterm low-birth-weight infants, the lack of clear diagnostic criteria and the ability to predict the risk of an infectious process, the need to justify methods for preventing their complications.

Aim of the thesis is

to increase the effectiveness of diagnosis of neonatal infections, taking into account low-birth-weight premature infants risk factors..

Objective of the thesis is

to increase the effectiveness of diagnosis of low-birth-weight premature infants neonatal infections.

Tasks

1. To determine the role of infectious morbidity in the structure of neonatal mortality of low-birth-weight premature infants.
2. Identify the risk factors for the occurrence of neonatal infections that adversely affect low-birth-weight preterm infants.
3. To study the clinical and laboratory characteristics of neonatal infections in low-birth-weight premature infants and to establish early (preclinical) markers for their development.

4. Develop an algorithm for the diagnosis of early and late neonatal infections in low-birth-weight premature infants at the level of the obstetrical institution taking into account risk factors.
5. Develop a scheme for the prevention of hemorrhagic complications, taking into account low-birth-weight premature infants risk factors.

Scientific novelty

1. For the first time in the Republic of Kazakhstan, the diagnostic and prognostic value of pre-clinical invasive (preshepsin, procalcitonin) and non-invasive (fecal calprotectin, hemoglobin-haptoglobin complex) markers of early and late neonatal infections in low-birth-weight premature infants (*copyright No. 37*).
2. For the first time in the Republic of Kazakhstan, a diagnostic algorithm has been developed based on the study of perinatal risk factors, development mechanisms, morphological changes in the after burn, clinical and laboratory features of the course of neonatal infections (intrauterine pneumonia, intrauterine sepsis, necrotizing enterocolitis) in premature infants, neonatal infections at the level of the obstetrical institution "*copyright No. 2755*".
3. For the first time in the Republic of Kazakhstan, "The scheme for the preventive use of vitamin K1 in low-birth-weight premature infants with the risk of neonatal infection at the level of the obstetrical institution," based on weekly parenteral administration of the drug was formed (from 0 to 21 days of life) (*copyright No. 2686*).
4. A conception of the prognosis of risk factors for the emergence of neonatal infections has been developed on the leading role of pathogenetic and pathomorphological mechanisms in the lethal outcomes of infected low-birth-weight premature infants.

Practical significance of research results

1. The application of the concept in perinatal medicine, will predict the risk factors for the occurrence of early and late neonatal infection with a fatal outcome in low-birth-weight premature infants.
2. Laboratory criteria for early and late neonatal infection in low-birth-weight premature infants will promote preclinical diagnosis and adequate treatment.
3. Optimization of early diagnosis of NEC with the use of non-invasive rapid tests will allow to diagnose it at early stages and timely appoint treatment aimed at reducing the adverse outcome of the disease.
4. The developed "Algorithm for the diagnosis neonatal infections in low-birth-weight premature infants " will help to timely diagnose early and late neonatal infections and to adequately prescribe etiotropic therapy, which will reduce early and late neonatal mortality during infectious diseases.
5. The developed scheme for the preventive use of vitamin K1, taking into account risk factors in premature infants, low in gestational age, recommended for the prevention of hemorrhagic complications.

The main provisions for the defense

1. Neonatal infection complicated by severe hemorrhagic syndrome, along with respiratory-distress syndrome, is considered as the main cause of mortality in low-birth-weight premature infants.
2. The peculiarities of the pathology of the post-mortem in the dead infected low-birth-weight preterm infants are the infectious and inflammatory processes of all the components: the placenta, the umbilical cord and the fetal membranes on the background of dystrophic changes in the placenta and severe chronic placental insufficiency.
3. Pre-clinical markers of neonatal infections in low-birth-weight preterm infants are presepsin (specific fragment of the macrophage receptor CD14) and procalcitonin (polypeptide, inactive precursor of calcitonin).
4. Non-invasive rapid tests - calprotectin (marker of intestinal inflammation), hemoglobin-haptoglobin complex (marker of ulcerative process) are early markers of necrotic enterocolitis in low-birth-weight premature infants.
5. The developed scheme of preventive use of vitamin K1, taking into account risk factors in premature infants, low in gestation, helps to reduce the frequency of hemorrhagic complications.

Conclusions

1. In the structure of mortality of newborns, 91.5% are premature babies, among whom 30.4% are low-birth-weight. And neonatal infections in the structure of lethal outcomes are 36.8%. Late neonatal infections are noted 1.5 times more often than the early ones (60 and 40%, respectively).
2. Ante-intranatal factors of infection of premature infants with low birth weight were revealed: a maternal obstetrical anamnesis (73.9%), bacteriuria (69.6%), premature outpouring of amniotic fluid (39.1%), polyhydramnios (18.4%); Infectious and inflammatory processes of purulent-necrotic nature of the components of the afterbirth: decidualitis (82.6%), vasculitis (60.9%), chorioamnionitis (56.5%), intervillitis (46.8%), funicularitis (39.1%).
3. Morphological histology of the deceased children (n = 75) with early (n = 30) and late (n = 45) neonatal infection confirmed the results of clinical and laboratory data on the primary damage to the hemostatic system: hemorrhagic syndrome (92.3%) in the form of hemorrhages in internal organs (61.1%), IVH 3-4 degrees (31.2%).
4. Etiological structure of early neonatal (intrauterine) infections in low-birth-weight premature infants, is represented in 88% of cases by unspecific bacterial flora, only 12% of cases confirmed the specific (TORCH) infection (CMVI, chlamydia, mycoplasma, herpes virus infection).
5. Low-birth-weight premature infants' predictor of early neonatal infection is presepsin (a specific fragment of the macrophage receptor CD14), and a predictor of late neonatal infection is procalcitonin (polypeptide, inactive precursor of calcitonin). The sensitivity (Se) and the prognostic significance of the positive (PPV) and negative (NPV) results were determined, in the first case - 94.8%, 93.2% and 75%, in the second case - 98.4%, 68.4% and 92.1%. Positive correlation was established between presepsin and CRP levels in early neonatal infections ($r_{xy} = 0.4$, $p = 0.01$ with a probability level of 95%).

6. The non-invasive marker of necrotizing enterocolitis is fecal calprotectin (marker of intestinal inflammation) - Se-89.4%, PPV -89.5% and NPV-94.7%. A direct correlation was found between the indices of the average levels of procalcitonin (M-28.5) and presepsin (M -1045) in children with a sharply positive test of fecal calprotectin ($r_{xy} = 0.74$, with a probability level of $p < 0.05$).

7. The developed scheme for the preventive use of vitamin K1 in combination with effective perinatal technologies in preterm infants with a low gestational age and the risk of neonatal infections contributed to a statistically significant decrease in the frequency of hemorrhagic complications compared with the control group ($p < 0.05$).

Publications

According to the materials of the thesis 15 works were published, 1 of which is article with impact factor. There are 3 acts of introduction to the clinic, 3 copyrights and 2 notifications of a positive result for the grant of a patent.

Structure and scope of the dissertation

The thesis is presented in 126 pages of typewritten text, consists of an introduction, a review of literature, a description of the scope and methods of research, five chapters with the results of own research, conclusions, practical recommendations. The manuscript is illustrated by tables (34), figures (21), and annexes (8). The bibliographic index includes 217 sources in Russian and foreign languages.