005006463

На правах рукописи

СОЛДАТОВА ИРИНА ГЕННАДЬЕВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С НЕОНАТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

14.01.08 – Педиатрия

14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

- 8 ДЕК 2011

Москва 2011

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России и в Научно-исследовательском институте клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ Минздравсоцразвития России.

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор **Марина Васильевна Дегтярева**
доктор медицинских наук, профессор **Виталий Владимирович Омельяновский**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор **Анатолий Васильевич Картелишев**
доктор медицинских наук, профессор **Михаил Сергеевич Ефимов**
доктор медицинских наук, профессор **Руслан Альбертович Хальфин**

Ведущая организация:
Научный Центр здоровья детей Российской академии медицинских наук

Защита диссертации состоится «23» декабря 2011 года на заседании Диссертационного Совета Д.208.050.01 в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (117997, Москва, Ленинский проспект, 117, корп.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Автореферат разослан «_____» _____ 2011 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор В.М.Чернов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Охрана здоровья детей как неотъемлемая составляющая государственной системы материнства и детства является приоритетной задачей здравоохранения Российской Федерации. Демографическая ситуация и сегодня, и в будущем в России во многом зависит от числа рождающихся в стране детей и состояния их здоровья. На начало 2011 г. численность постоянного населения Российской Федерации, по предварительным итогам Всероссийской переписи, составила 142,9 млн человек, при этом, за 2010 г. она уменьшилась на 48,3 тыс. человек, или на 0,03% (www.gks.ru). К сожалению, эта тенденция сохраняется за счет роста смертности населения и недостаточно интенсивного увеличения рождаемости.

Среди основных демографических показателей важнейшее место занимает младенческая смертность. За последние десятилетия в нашей стране этот показатель удалось существенно снизить (с 22,1‰ в 1980 г. до 6,5‰ в 2010 г.), тем не менее, он остается более высоким, чем в развитых странах Европы. Важно отметить, что в структуре причин младенческой смертности ведущее место занимают отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, треть из которых приходится на специфичные для перинатального периода инфекционные болезни (www.gks.ru, 2010).

Общая заболеваемость новорожденных в России в течение последних десятилетий характеризуется прогрессивным устойчивым ростом – с 173,7‰ в 1991 г. до 399,4‰ в 2008 г. Заболеваемость недоношенных детей за этот же промежуток времени увеличилась в 1,6 раз (с 619,4‰ до 978,1‰).

В рамках реализации приоритетного национального Проекта «Здоровье» значительное внимание уделяется совершенствованию службы родовспоможения, повышению качества диагностики, лечению патологических состояний беременных «групп высокого риска», новорожденных и недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. В последние годы создана сеть перинатальных центров, проводится реструктуризация учреждений родовспоможения и детства, внедряются современные перинатальные технологии (Вялков А.И., 2009), а также проводятся мероприятия, направленные на улучшение демографические ситуации (Послание Президента РФ от 20.11.2010).

Особое место в структуре заболеваемости и смертности детей на 1-ом месяце жизни занимают неонатальные инфекции. Следует отметить, что наиболее высокие показатели гнойно-септической заболеваемости и летальности от сепсиса (до 68%) отмечаются среди глубоконедоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1000 г) (Haque K.N., 2010). К сожалению, полноценных исследований, отражающих объективные показатели распространенности неонатальных инфекций в России, нет. Вместе с тем, согласно данным ряда исследований, инфекционные заболевания выявляют у 50-60% госпитализированных доношенных и 70% недоношенных новорожденных (Сидорова И.С., 2006; Володин Н.Н.; 2007, Белобородова Н.В., 2010).

В настоящее время разработаны и внедрены в практику терапевтические подходы, позволяющие снизить летальность пациентов с сепсисом, при этом быстрое и точное

установление диагноза может иметь решающее значение для выбора адекватной антибактериальной и посиндромной терапии. Тем не менее, до сих пор не разработаны четкие критерии иммунной недостаточности у детей различного гестационного возраста с неонатальными инфекциями, не определена целесообразность назначения иммуномодулирующих препаратов при неонатальных инфекциях, отсутствуют алгоритмы персонализированного подбора иммуномодулирующей терапии у новорожденных детей с инфекционной патологией.

Особо значимой задачей в условиях перехода лечебно-профилактических учреждений на одноканальное финансирование в Российской Федерации является внедрение клинико-экономического анализа для разработки принципов ведения детей с неонатальными инфекциями, что в нашей стране ранее не проводилось. Отсутствуют данные по экономическому «бремени» больных с неонатальными инфекциями в отделениях реанимации и интенсивной терапии и в отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей. Не изучена стоимость назначаемой этим больным базисной комплексной терапии. До конца не определены клиническая и экономическая эффективность применения иммуномодулирующих препаратов при неонатальных инфекциях, влияние их на исходы и частоту осложнений заболевания. Учитывая высокую стоимость большинства иммуномодулирующих препаратов, необходимо клинико-экономическое обоснование назначения данных лекарственных средств в комплексной терапии инфекционных заболеваний у новорожденных детей.

Задачи по повышению эффективности оказания медицинской помощи в стационаре требуют научного обоснования и рационального распределения материальных затрат, достаточного обеспечения эффективными лекарственными препаратами и контроля за их применением в условиях ограниченного финансирования. Любое ограничение ресурсов делает неизбежной необходимость выбора тактики ведения больных, а фармакоэкономический анализ позволяет сделать этот выбор более рациональным.

Все выше изложенное свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования хорошо зарекомендованных клинических и организационных подходов оказания медицинской помощи детям с неонатальными инфекциями.

Оказание стационарной и амбулаторной медицинской помощи новорожденным детям с различными состояниями в неонатальном периоде в Российской Федерации регламентируется «Порядком оказания неонатологической медицинской помощи» (приказ № 409н от 1 июня 2010 г., далее - Порядок). Однако в настоящее время анализ данных о возможностях внедрения данного Порядка в лечебно-профилактических учреждениях по оказанию неонатологической медицинской помощи в стране отсутствует.

Крайне актуальным остается вопрос о соответствии действующего стандарта «Оказания медицинской помощи больным при бактериальном сепсисе новорожденного» (приказ МЗ РФ №148 от 3 марта 2006 г.) требованиям, основанным на достижениях современных научных технологий.

До сих пор в российском здравоохранении не проводились комплексные исследования клинико-экономических аспектов ведения новорожденных детей с инфекционными заболеваниями, не изучались возможности исполнения положений

нормативно-правовых документов, регламентирующих объемы и качество медицинской помощи новорожденным детям с неонатальными инфекциями.

Все вышеизложенное явилось обоснованием для проведения данного исследования.

Цель исследования: научное обоснование, разработка и внедрение медико-организационных подходов по совершенствованию оказания медицинской помощи детям с неонатальными инфекциями на основе лонгитудинального медико-статистического анализа заболеваемости и смертности новорожденных детей, созданных алгоритмов диагностики иммунной недостаточности, тактики и клинико-экономического анализа адресной иммунотерапии.

Задачи исследования:

1. Определить частоту неонатальных инфекций и их долю в структуре заболеваемости и смертности детей на 1-ом месяце жизни в г.Москве за 2000-2010 гг.
2. Установить клинико-лабораторные особенности неонатальных инфекций и разработать диагностические и прогностические критерии системного воспалительного ответа и иммунной недостаточности у новорожденных.
3. Провести анализ существующей системы оказания медицинской помощи (реальной практики) новорожденным детям с неонатальными инфекциями в г. Москве и оценить экономическое бремя неонатальных инфекций, включающее прямые и косвенные затраты, в условиях Российской Федерации.
4. Провести анализ клинико-экономической эффективности иммуномодулирующей терапии у детей с неонатальными инфекциями с использованием методов клинико-математического моделирования.
5. Оценить возможности оказания медицинской помощи в соответствии с требованиями нормативно-правовых документов в лечебно-профилактических учреждений системы родовспоможения.
6. Разработать рекомендации по оптимизации ведения детей с неонатальными инфекциями и внедрить их в практическое здравоохранение.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка значения неонатальных инфекций в структуре заболеваемости и смертности в г. Москве с 2000 по 2010 гг., которая выявила, что инфекционная патология в структуре заболеваемости и смертности детей на 1-ом месяце жизни в г. Москве занимает ведущее место.

Впервые на основании анализа динамики частоты инфекционных заболеваний у детей на 1-ом месяце жизни в г.Москве за 2000 и 2010 годы, продемонстрирована реальная структура причин заболеваемости и смертности новорожденных детей.

Впервые разработан алгоритм диагностики наиболее часто встречающихся видов иммунной недостаточности у новорожденных детей различного срока гестации и предложен комплексный подход диагностики системной воспалительной реакции как дифференциально-диагностического симптомокомплекса неонатального сепсиса. Данный

подход к диагностике инфекционных заболеваний у новорожденных детей позволяет своевременно назначать адекватную терапию.

Впервые разработаны показания к назначению адресной иммунотерапии при иммунной недостаточности у детей с неонатальными инфекциями, показана высокая клиническая и экономическая эффективность иммунотерапевтических подходов, сформулированы рекомендации по оптимизации тактики ведения детей с неонатальными инфекциями.

Впервые в России проведена комплексная оценка экономического бремени неонатальных инфекций с использованием методов математического моделирования на основе изучения реальной практики.

Впервые в условиях здравоохранения Российской Федерации проведен анализ нормативно-правовых документов, регламентирующих оказание неонатологической медицинской помощи, с привлечением экспертов из различных субъектов Российской Федерации, показавший необходимость совершенствования нормативно-правовой базы в системе родовспоможения, разработаны рекомендации по оптимизации, внедрению и исполнению нормативно-правовых документов.

Впервые проведен анализ кадрового потенциала и материально-технического обеспечения лечебно-профилактических учреждений по оказанию неонатологической медицинской помощи детям в г. Москве, который выявил сохраняющийся дефицит медицинского персонала различного уровня подготовки и дефицит современного оборудования в учреждениях системы родовспоможения.

Практическая значимость

Впервые показана необходимость оптимизации системы статистической отчетности лечебно-профилактических учреждений по вопросам патологии перинатального периода с целью объективизации данных по структуре заболеваемости и смертности детей 1-го месяца жизни.

Разработаны и внедрены в клиническую практику диагностические критерии иммунной недостаточности (гипогаммаглобулинемия, абсолютная лимфопения, низкий показатель индуцированной продукции ИФН-α) и системного воспалительного ответа у детей с неонатальными инфекциями. Среди тестов для диагностики системного воспалительного ответа наибольшей информативностью обладают тесты на прокальцитонин, С-реактивный белок, интерлейкин-8 в сыворотке крови у новорожденных детей различного гестационного возраста.

Разработаны, апробированы и внедрены в клиническую практику новые подходы комплексной терапии детей с неонатальными инфекциями на основе адресной иммунотерапии, доказана их высокая клиническая и экономическая эффективность.

Показана необходимость оптимизации существующего «Стандарта медицинской помощи больным при бактериальном сепсисе новорожденного» №148 от 13 марта 2006 г, с целью повышения качества и эффективности оказания медицинской помощи новорожденным детям в Российской Федерации.

Внедрен метод АВС-анализа в работу лечебно-профилактических учреждений системы родовспоможения для повышения рациональности фармакотерапии и сдерживания роста затрат на медикаментозное обеспечение.

Проведенный анализ нормативно-правовых документов, регламентирующих оказание неонатологической медицинской помощи, позволил разработать рекомендации по устранению существующих недостатков нормативно-правовой базы в системе родовспоможения в Российской Федерации и ее совершенствованию.

Основные положения, выносимые на защиту

Проведенный мониторинг инфекционных заболеваний показал, что доля неонатальных инфекций в структуре заболеваемости в 2010 г. статистически значимо возросла по сравнению с 2000 г. с 3297 (14,9%) до 5428 (16,8%) случаев ($p<0,001$; ТКФ) за счет увеличения такой патологии, как врожденная пневмония, внутриутробные инфекции, некротизирующий энтероколит. Показано, что инфекционная патология в структуре заболеваемости детей на 1-ом мес. жизни в г. Москве в 2010 г. занимает 2-ое место после врожденных пороков развития.

Доля инфекционной патологии в структуре причин смерти у детей на 1-ом мес. жизни остается высокой и занимает первое место наравне с врожденными аномалиями и хромосомными нарушениями, несмотря на снижение показателей смертности у детей на 1-ом мес. жизни в г.Москве.

Разработанный алгоритм диагностики неонатальных инфекций способствует раннему выявлению системного воспалительного ответа и иммунной недостаточности и позволяет своевременно назначить эффективную комплексную терапию.

Адресная иммунокоррекция является клинически эффективным и экономически целесообразным методом в комплексе лечения детей с неонатальными инфекциями, о чем свидетельствуют снижение показателей летальности и инвалидизации, уменьшение продолжительности госпитализации.

Своевременное включение в комплексную терапию неонатальных инфекций иммуномодулирующих препаратов значительно сокращает суммарные расходы (прямые и косвенные) на ведение детей с данной патологией.

Совершенствование оказания медицинской помощи детям с неонатальными инфекциями требует актуализации «Стандарта медицинской помощи больным при бактериальном сепсисе новорожденного» №148 от 13 марта 2006 г. на основе клинико-экономического анализа методов диагностики и лечения и поэтапного внедрения «Порядка оказания неонатологической медицинской помощи» (приказ №409н от 1 июня 2010 г.).

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Ежегодном конгрессе Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 2008, 2009, 2010, 2011), на Международной научно-практической конференции в Казахстане в рамках «Дней университета» КАЗНМУ им. С.Д. Асфендиярова (3 декабря 2009 г.), на 1-ом Объединенном научно-практическом форуме детских врачей (Орел, 23 мая 2008 г.), на 2-ом Объединенном Российском иммунологическом Форуме (Санкт-Петербург, 4 июля

2008 г.), на II-ой Междисциплинарной научно-практической конференции «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия» (Москва, 18 марта 2009 г.), на Российском Национальном Конгрессе «Человек и Лекарство» (Москва, 2009, 2010, 2011 г.), на VII-ом Съезде аллергологов и иммунологов стран СНГ (Санкт-Петербург, 2009), на 27-ом Конгрессе Европейского Общества по Детским Инфекционным болезням (27th Annual Meeting of the European Society For Paediatric Infectious Diseases – ESPID, Brussels, Belgium, June 9-13, 2009), на 22-ом Европейском Конгрессе по перинатальной медицине (Испания, Гранада, 25-29 мая 2010).

Апробация работы проведена 21 июня 2011 г. на объединенной научно-практической конференции сотрудников кафедры неонатологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ и сотрудников НИИ КЭЭФ ГОУ ВПО РГМУ Минздравсоцразвития России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 45 научных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на __ страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 5 глав результатов собственных исследований, заключения с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего __ источников, из них __ отечественных и __ зарубежных. Работа иллюстрирована __ таблицами и __ рисунками.

Работа выполнена на кафедре неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета (заведующая кафедрой - д.м.н., профессор Дегтярева М.В.), в Научно-исследовательском институте клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ (директор НИИ КЭЭФ - д.м.н., профессор Омельяновский В.В.). Наблюдение за новорождёнными детьми различного гестационного возраста проводилось на базе неонатального центра (зав. отд. – к.м.н. Эверстова Т.Н.), отделений патологии новорожденных (зав. отд. – Кыштымов М.В.) Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф. Филатова (главный врач – к.м.н. Константинов К.В), отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей №1 (зав. отд. – к.м.н. Воронцова Ю.Н.) и №2 (зав. отд. – к.м.н. Бабак О.А.), отделений патологии новорожденных и недоношенных детей №1 (зав.отд. – к.м.н. Потапова О.В.) и №2 (зав.отд. – Миронюк О.В.) Городской Больницы №8 Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач – к.м.н. Дуленков А.Б.).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование, посвященное оптимизации оказания медицинской помощи детям с неонатальными инфекциями в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей городских стационаров детского профиля, было построено по методологии ретроспективных исследований с проведением клинико-экономического анализа и оценки стоимости неонатальных инфекций.

Все протоколы исследования были одобрены Этическим Комитетом РГМУ Минздравсоцразвития России.

В работе использованы медико-статистические данные новорожденных детей, находившихся в стационарах г.Москвы за период 2000-2010 гг., показатели работы отделений неонатологического профиля в лечебно-профилактических учреждениях г. Москвы за этот же период, данные лабораторных, клинических и инструментальных методов обследования, клинико-экономического анализа, результаты экспертного опроса, анализа нормативно-правовой базы, регламентирующей неонатологическую помощь детям.

Медико-статистический анализ частоты и структуры заболеваемости и смертности у детей на 1-ом мес. жизни в г. Москве проводили на базе Отдела мониторинга здоровья населения Бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения г. Москвы. Анализировали данные, полученные из 16 отделений реанимации и интенсивной терапии родильных домов (111 коек), 6 отделений реанимации городских клинических больниц (81 койка), 9 (23 койки) родовспомогательных отделений ЛПУ (всего 215 реанимационных коек), 5 отделений перинатальной патологии недоношенных детей (340 коек) и 7 отделений перинатальной патологии доношенных (320 коек) детских городских клинических больниц (всего 660 коек). Для определения частоты и доли неонатальных инфекций в структуре заболеваемости и смертности были проанализированы медицинские документы 54 333 новорожденных детей, получавших лечение и выхаживание в стационарах г. Москвы в период с 2000 по 2010 гг.

Оценку деятельности лечебно-профилактических учреждений по оказанию неонатологической помощи детям проводили на базах 16 отделений реанимации родильных домов, а также 12 отделений детских городских и клинических больниц г. Москвы за период 2000-2010 гг.

Был выполнен анализ статистического материала за 2000–2010 гг. и ретроспективный анализ медицинской документации. Количество единиц наблюдения за период 2000-2010 гг. составило от 96,18 до 98,65% от числа всех новорожденных, зарегистрированных отделами ЗАГС Москвы. Плодные потери, перинатальная и младенческая смертность изучали по медицинским свидетельствам о смерти (форма 106/у-98) и перинатальным свидетельствам о смерти (форма 106-2/у-98), зарегистрированным в Территориальном органе Федеральной службы государственной статистики по г. Москве (Мосгорстате) в 2000–2010 гг. на абсолютно всех умерших в Москве детей в возрасте от 0 до 11 мес. 29 дней, а также по результатам патологоанатомических и судебно-медицинских экспертиз (протоколам вскрытия) детских прозектур (Морозовская детская городская больница, Тушинская детская городская больница, детская городская клиническая больница Св. Владимира, КИБ №№ 1 и 2 и морг №2 СМЭ Департамента здравоохранения г. Москвы). Исследования заболеваемости новорожденных и состояние здоровья беременных женщин и родильниц проводили по историям родов (форма 096/у) и историям развития новорожденного ребенка (форма 097/у), историям развития ребенка (форма 112/у), отчетам родильных домов, родильных отделений ЛПУ, а также по «Картам новорожденного ребенка, роженицы и семьи».

Всего под наблюдением находилось 513 детей различного гестационного возраста с осложненным течением неонатального периода и неонатальными инфекциями. Всем детям проводили рутинные методы клинической, лабораторной, инструментальной диагностики и осуществляли стандартизированную комплексную терапию перинатальной патологии.

Из всех наблюдаемых новорожденных у 368 детей были изучены клинико-лабораторные особенности течения неонатальных инфекций, у 375 детей была изучена клинико-экономическая эффективность различных видов иммуномодулирующей терапии неонатальных инфекций.

С целью изучения клинико-лабораторных особенностей течения неонатальных инфекций было обследовано 79 детей 25-40 нед. гестации с ранним неонатальным сепсисом, у 138 детей 26-39 нед. гестации с осложненным течением неонатального периода изучали динамику абсолютного количества лимфоцитов, у 151 ребенка 24-36 нед. гестации с осложненным течением неонатального периода и локализованными неонатальными инфекциями изучали распространенность прямых маркеров вирусов цитомегалии и простого герпеса и динамику показателей интерферонового статуса.

В проспективное исследование клинико-лабораторных особенностей раннего неонатального сепсиса было включено 79 новорожденных детей различного гестационного возраста. Под наблюдением находились 45 мальчиков и 34 девочки. Данные о массе тела, гестационном возрасте, оценке по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни детей с ранним неонатальным сепсисом представлены в табл. 1.

Таблица 1. Основные характеристики детей с ранним неонатальным сепсисом.

ГВ (недели)	Количество детей	Масса тела (г) Me [LQ; UQ] (Min - Max)	Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни Me [LQ; UQ] (Min - Max)	Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни Me [LQ; UQ] (Min - Max)
25-29	31	1060 [930;1290] (745 - 1500)	5 [4;6] (2 - 7)	6,5 [5,5;7] (4 - 7)
30-33	30	1760 [1500;2030] (930 - 2740)	6 [6;7] (2 - 7)	7 [7;7] (3 – 8)
34-40	18	2540 [2170;2930] (1190 - 4420)	7 [6;7] (3 - 8)	7 [7;8] (5 - 9)

Среди 138 новорожденных детей различного срока гестации с осложненным течением неонатального периода, включенных в проспективное исследование распространенности абсолютной лимфопении методом сплошной выборки, мальчиков было 80, девочек- 58, двоен было 11. Доношенных детей было 48 (34,8%) из 138, детей 32-37 недель гестации – 56 (40,6%) из 138, детей со сроком гестации менее 31 недели – 34 (24,6%) ребенка из 138. Медиана массы по группе составила 2 125 г (от 750 г до 4 330 г), медиана длины тела – 43 см (от 31 см до 56 см). Медиана оценки по шкале Апгар на 1 мин. жизни составила 5 (1 - 8) баллов, медиана оценки по шкале Апгар на 5 мин. жизни – 6 (3 - 9) баллов.

С целью уточнения клинико-лабораторных особенностей течения неонатальных инфекций вирусно-бактериальной этиологии был обследован 151 ребенок различного гестационного возраста. Всего в этой группе мальчиков было 80 (54,1%), девочек – 71 (45,9%), доношенных детей (38-41 нед. гестации) было 13 (8,6%) из 151, детей 33-37 нед. гестации – 36 (23,8%) из 151, детей со сроком гестации 28-32 нед. – 80 (52,9%) детей из 151, глубоконедоношенных со сроком гестации 25-27 нед. - 22 (14,6%) ребенка. Было обследовано 36 детей от многоплодных беременностей: четверня - 1, тройня - 1, двоен – 14. Медиана массы тела по группе составила 1 547 г (от 640 до 3 940 г), медиана длины тела – 39 см (от 29 см до 53 см). Медиана оценки по шкале Апгар на 1 мин. жизни составила 6 (2 - 8) баллов, медиана оценки по шкале Апгар на 5 мин. жизни – 7 (5 - 8) баллов.

Состояние здоровья детей оценивалось на основании систематического клинического осмотра с учетом данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Распространенность лабораторных симптомов иммунной недостаточности определяли на основании оценки 3 078 общих анализов крови, 240 исследований общих концентраций IgG, IgM, IgA, 4 340 тестов на определение концентраций цитокинов в сыворотке крови, спинномозговой жидкости, а также величин спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-8, ИЛ-1β, ФНО-α, ИНФ-α, ИНФ-γ лейкоцитами новорожденных детей различного срока гестации.

Всего было проведено и проанализировано 10 123 иммунологических теста. Объектом иммунологического исследования была кровь новорождённых детей. Количественное иммунолюминометрическое определение уровня прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови проводилось с помощью люминометра Lumat LB 9507 (BERTHOLD, Германия) и базового набора реактивов (BRAHMS PCT Lumi test, Германия). Было проведено 240 ПКТ-тестов. Исследование концентраций цитокинов ИЛ-8, ИЛ-1β, ФНО-α, ИНФ-α, ИНФ-γ (пг/мл) в крови новорожденных проводили по стандартным методикам твердофазного ИФА в системе бидетерминантного определения антигена (ELISA) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Для определения концентраций ИФН-α использовали тест-систему «HumanIFN-α» («Bender Medsystems», Австрия), для тестирования концентраций ИФН-γ применяли наборы реагентов «HumanIFN-γ» («Biosource», Бельгия), использовали микропланшетный ридер «Anthos 2020» («Anthos Labtec», Австрия). В качестве индукторов использовали: для ИФН-α – вирус болезни Ньюкасла, для ИФН-γ –ФГА. Индекс стимуляции продукции эндогенных интерферонов рассчитывали как отношение показателя индуцированной продукции интерферона к показателю спонтанной продукции интерферона. Было проведено 604 теста на определение интерферонового статуса.

Концентрации IgG, IgA, IgM в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Architect - 8000) в иммунологической лаборатории Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н.Сперанского (руководитель - д.м.н., профессор А.П. Продеус; заведующая лабороторией - Е.В.Галеева, к.м.н. Н.В.Давыдова). Было проведено 711 тестов на определение концентраций иммуноглобулинов в сыворотке крови новорожденных детей. Выявление антител к ВПГ проводили с помощью тест-системы

«ВектоВПГ 1,2-IgG-авидность». Для определения антител к ЦМВ использовали тест-систему «ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-G-АВИДНОСТЬ». Всего проведено 604 теста на выявление специфических анти-ВПГ и анти-ЦМВ антител. Выявление ДНК вируса проводили в качественном варианте полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью коммерческих наборов ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора: «АмплиСенс ЦМВ», «АмплиСенс HSV 1, 2 типов». Было проведено 1 812 определений ДНК ВПГ и ЦМВ. Для определения инфекционной активности вируса в клиническом материале использовали быстрый культуральный метод (БКМ), который проводили согласно методическим рекомендациям Роспотребнадзора №02.030-08 (Москва, 2008). Всего проведено 1 812 определений активности вируса ВПГ и ЦМВ биологическом материале.

На основании изучения частоты формирования лабораторных эквивалентов иммунной недостаточности были предложены подходы адресной иммунотерапии. Для оценки клинической и экономической эффективности препарата иммуноглобулинов для внутривенного введения, обогащенного IgM («Biotest», Германия), Пентаглобин®, применяемого в терапии бактериального сепсиса новорожденного для коррекции гипогаммаглобулинемии (группа 1), дети с ранним неонатальным сепсисом (n=79) были разделены на 3 подгруппы в зависимости от факта и сроков получения препарата Пентаглобин®: 1А - дети, получившие препарат Пентаглобин® на 3-6 сутки жизни, **1Б** - дети, получившие препарат Пентаглобин® на 7-10 сутки жизни и **1В**- дети, не получившие препарат Пентаглобин® (рис. 1).

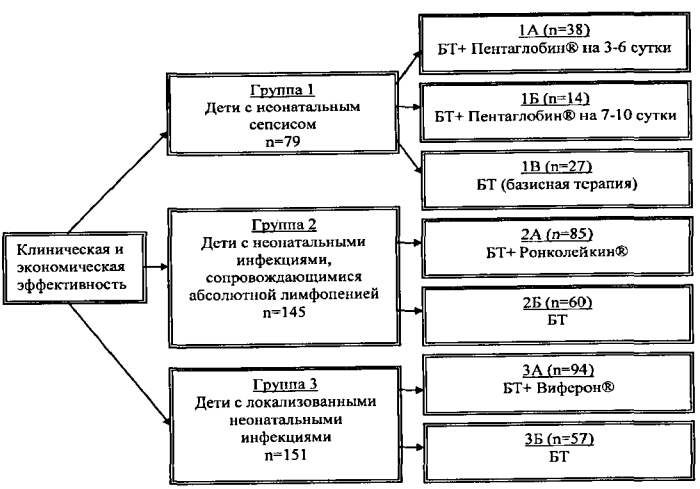

Рисунок 1. Дизайн исследования клинической и экономической эффективности применения иммуномодулирующей терапии у детей с неонатальными инфекциями.

Согласно предложенному рабочей группой Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) Протоколу диагностики неонатального сепсиса, надёжным критерием сепсиса является сочетание наличия очага бактериальной инфекции

(одного или более) с полиорганной недостаточностью (ПОН) и с наличием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) (Самсыгина Г.А. и соавт., 2007). Критерии синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) включают нарушение терморегуляции, воспалительные изменения показателей гемограммы, изменения концентраций провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления и ПКТ в сыворотке крови. Принято считать, что ССВР имеется при наличии трех или более выше перечисленных признаков. За пороговый уровень ПКТ, разделяющий норму и патологию, было принято рекомендуемое в литературе значение ПКТ 2 мкг/л. Наличие бактериемии не является обязательным критерием сепсиса, поскольку выявление возбудителей в крови больных новорожденных детей зависит от фоновой антибактериальной терапии, степени микробной обсемененности крови, объема крови, который технически удалось получить для посева (особенно в случаях малой концентрации микроорганизмов в крови). На основании этих критериев и устанавливали диагноз «неонатальный сепсис» у новорожденных детей в рамках данной работы, который являлся показанием для включения в комплексное лечение иммуномодулирующей терапии препаратом иммуноглобулина человека нормального, обогащенного IgM (Пентаглобин®). Новорождённым детям препарат Пентаглобин® вводили внутривенно капельно, из расчета 5 мл/кг массы тела в сутки, со скоростью не более 1,7 мл/кг массы тела в час с помощью инфузионного насоса ежедневно в течение 3-х дней.

С целью изучения клинической и экономической эффективности препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Ронколейкин®), применяемого для коррекции абсолютной лимфопении у детей с неонатальными инфекциями, были обследованы и пролечены 145 новорождённых детей (2 группа) различного гестационного возраста. Все дети были разделены на 2 подгруппы в зависимости от назначения препарата Ронколейкин® в комплексной терапии неонатальных инфекций, сопровождающихся абсолютной лимфопенией (рис. 1). Критерием абсолютной лимфопении у новорожденных детей является количество лимфоцитов в периферической крови менее 3×10^9/л на первой неделе жизни и менее 2×10^9/л после 7-х суток жизни. Препарат Ронколейкин® вводили внутривенно капельно с использованием инфузионного насоса в течение 2 ч. со скоростью не более 6 мл/ч. 1 раз в сутки двукратно с интервалом 72 ч. Дозу препарата Ронколейкин® для внутривенного введения вычисляли из расчета 50000-100000 МЕ/кг массы тела в сутки. Препарат Ронколейкин® разводили изотоническим раствором натрия хлорида (0,9%) из расчета 5-10 мл/кг в сутки в зависимости от особенностей водно-электролитного обмена ребенка.

Для оценки клинической и экономической эффективности препарата рекомбинантного интерферона-α2b человека (Виферон®), применяемого для коррекции интерферонового статуса, среди 151 ребенка (3 группа) с локализованными неонатальными инфекциями были выделены 2 подгруппы детей: **3А** - дети, получившие в составе комплексной терапии препарат Виферон ®, **3Б** - дети, получившие только базисную терапию (рис. 1). Препарат Виферон ® вводили ректально по 1 свече, содержащей 150 000 МЕ рекомбинантного интерферона-α2b человека, каждые 12 ч. в течение 7 дней.

Для проведения клинико-экономического анализа эффективности иммунозаместительной терапии неонатального сепсиса препаратом Пентаглобин®, подгруппы 1А и 1Б были объединены. Параметром оценки клинико-экономической эффективности иммуномодулирующей терапии при неонатальных инфекциях была выбрана летальность среди детей.

На момент включения детей в исследование статистически значимых различий по антропометрическим показателям и основным клиническим параметрам (количеству очагов инфекции, количеству детей, нуждавшихся в проведении искусственной вентиляции легких, полного парентерального питания) между сравниваемыми подгруппами не выявлялось.

Для оценки реальной практики ведения детей различного гестационного возраста с неонатальными инфекциями в условиях стационара в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей нами была разработана специальная карта, в которую производили выкопировку данных из первичной медицинской документации об объемах медицинской помощи. Карта включала 10 информационных блоков: общие вопросы, диагностические исследования, манипуляции, консультации специалистов, антибактериальные препараты, иммуномодулирующие препараты, лекарственные препараты для базисной терапии, парентеральное питание, инфузионная терапия, энтеральное питание новорожденных. Было проанализировано 375 историй болезни детей с неонатальными инфекциями, находившихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей стационаров г. Москвы.

На основе полученных при изучении реальной практики данных рассчитаны прямые и косвенные затраты, ассоциированные с ведением пациентов с неонатальными инфекциями (неонатальным сепсисом, неонатальными инфекциями, сопровождающимися абсолютной лимфопенией и локализованными инфекциями) в условиях стационара. Прямые затраты включали затраты на медикаментозную терапию, использование мягкого инвентаря, расходные материалы, затраты на кислород и заработную плату медицинского персонала. Косвенные затраты представлены недопроизведенным вкладом в ВВП по причине преждевременной смерти пациентов и инвалидизации вследствие заболевания, затратами государства на выплаты пенсий по инвалидности.

Для оценки структуры затрат на лекарственные препараты в стационаре проводили ABC- анализ. Все препараты, применяемые в комплексной терапии неонатальных инфекций, были распределены на 3 группы: в группу А включены препараты, на которые приходилось 80% затрат, в группу В - препараты, на которые было истрачено 15% затрат, в группу С были включены препараты, расходы на которые составили не более 5% затрат (Авксеньтева М.В. и соавт., 2008).

На основании реальной практики ведения детей с неонатальными инфекциями в условиях стационара была создана клинико-экономическая модель течения инфекционных заболеваний, в которой учитывали затраты на медикаментозную терапию

(базисную и адресную иммуномодулирующую терапию) и затраты на пребывание пациента в стационаре. Модель построена с помощью программного обеспечения TreeAge 3.0(TreeAge Software Inc., США).

С целью оценки возможности изменения результатов моделирования проводился анализ чувствительности полученных результатов к изменяющимся значениям параметров модели. Смоделировано 25% изменение стоимости иммуномодулирующих препаратов как в сторону удешевления, так и удорожания, осуществлен расчет отклонений от медианы стоимости иммунопрепаратов на момент проведения исследования. Вычислено процентное отношение отклонений к стоимости медикаментозной терапии за время пребывания детей с неонатальными инфекциями в стационаре.

Для экспертной оценки состояния существующей системы оказания неонатологической помощи детям с инфекционными заболеваниями нами была разработана анкета для проведения экспертного опроса в условиях практического здравоохранения, включавшая 5 информационных блоков. Первый блок анкеты содержал общие вопросы, такие как распространенность сепсиса, локализованных и генерализованных инфекций в неонатальном периоде в стационарах г. Москвы и других субъектах Российской Федерации. Второй блок анкеты содержал вопросы по оценке существующего «Стандарта медицинской помощи больным при бактериальном сепсисе новорожденного» (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 13.03.2006 г. N148 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным при бактериальном сепсисе новорожденного»). Третий блок анкеты был посвящен возможности исполнения внедряемого в настоящее время «Порядка оказания неонатологической медицинской помощи» для ведения детей с инфекционными заболеваниями (приказ № 409н от 1 июня 2010 г.). Четвертый блок анкеты содержал вопросы по оценке существующих алгоритмов, протоколов (федеральные, региональные, местные протоколы, рекомендации и протоколы РАСПМ) ведения детей с неонатальными инфекциями (сепсис, пневмония, энтероколит, менингит, другие) и их применении в реальной практике. Пятый блок анкеты содержал вопросы об экспертной оценке практического назначения иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии неонатальных инфекций в ОРИТН и ОПН (частоте назначения (%), разовой дозе, кратности назначения в сутки, длительности приема).

Для проведения опроса было привлечено 500 специалистов – врачей анестезиологов-реаниматологов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей, неонатологов физиологических отделений, отделений патологии новорожденных и недоношенных детей, заведующих соответствующими отделениями родильных домов, детских городских больниц, перинатальных центров, сотрудников кафедр неонатологии, главных врачей родильных домов, перинатальных центров и детских городских больниц и организаторов здравоохранения. Экспертный опрос проводили в 43 субъектах Российской Федерации.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 9.1» (StatSoft Inc., США). Количественные признаки вне

зависимости от типа распределения описывали медианами и квартилями (Me [LQ; UQ]). Качественные признаки описывали абсолютными и относительными частотами их значений, а также 95% доверительными интервалами (ДИ) для относительных частот. Для количественных признаков сравнение в несвязанных группах проводили с использованием непараметрического теста Kruskal Wallis ANOVA (K-W ANOVA) и непараметрического теста Манна-Уитни (U-test), сравнение связанных групп проводили с использованием непараметрического теста Вилкоксона (W-test). Для сравнения частот значений признаков в группах применяли двухсторонний точный критерий Фишера (ТКФ). Для оценки эффективности вмешательства рассчитывали показатели относительного риска (RR), отношения шансов (OR), индексы NNT и NNH и их 95% ДИ с помощью пакета прикладных программ «MedCalc Pro. v.2.2.2» (M. Tschopp, P. Pfiffner, США). При проверке гипотез различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ динамики частоты инфекционных заболеваний у новорожденных детей на 1-ом месяце жизни в г.Москве и доля неонатальных инфекций в структуре заболеваемости и смертности

На фоне увеличения рождаемости в г. Москве в 1,7 раза за последние 10 лет (с 73 142 в 2000 г. – до 122 962 в 2010 г.) доля недоношенных детей среди всех детей, рожденных живыми, уменьшилась и в 2010 г. составила 5,9%. При этом, в структуре рождаемости недоношенных детей статистически значимо возросла доля детей со сроком гестации 28-31 неделя.

При анализе структуры заболеваемости детей на 1-ом мес. жизни в г. Москве было выявлено, что по сравнению с 2000 г. в 2010 г., число детей, родившихся больными и заболевшими на 1-ом мес., статистически значимо снижается (с 30,2% до 26,1%, $p<0,001$ (ТКФ)).

При анализе структуры заболеваемости детей на 1-ом мес. жизни в г.Москве были выявлены трудности подсчета истинной доли неонатальных инфекций в структуре заболеваемости и смертности. Было установлено, что при существующей системе кодирования различные инфекционные диагнозы неонатального периода содержатся в разных разделах МКБ-10. Отсутствует единый раздел, включающий все случаи инфекционной патологии новорожденных детей. Такие заболевания, как бактериальный сепсис новорожденного, некротизирующий энтероколит, перитонит, внутриутробные инфекции и другие, закодированы в разных рубриках раздела «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (P00-P96.9). В то же время диагноз «Пневмония» (J12-J15) включен в раздел «Болезни органов дыхания» (J00-J99.9), диагноз «Врожденная пневмония» (P23-P24.9) вынесен в рубрику «Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения» (P20-P29.9) раздела «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (P00-P96.9). Диагноз «Бактериальный менингит» (G00) отнесен в раздел «Болезни нервной системы» (G00-G99.9), диагноз «Заболевания кожи и

подкожно-жировой клетчатки» (L00-L08) и диагноз «Острая респираторная инфекция» (J00-J06) содержатся в разделе «Постнатальные инфекции» (J00-06; J10-J15, L00-L08).

При выкопировке всех инфекционных диагнозов из медицинской документации было выявлено, что несмотря на снижение общей заболеваемости новорожденных детей за последние 10 лет, доля инфекционной патологии в структуре заболеваемости в 2010 г. статистически значимо увеличилась по сравнению с 2000 г. с 3 297 (14,9%) до 5 428 (16,8%) детей с неонатальными инфекциями (p<0,001; ТКФ) за счет увеличения такой патологии, как врожденная пневмония, внутриутробные инфекции, некротизирующий энтероколит (табл. 2).

Таким образом, инфекционная патология в структуре заболеваемости детей на 1-ом мес. жизни в г. Москве в 2010 г. занимает 2-ое место после врожденных пороков развития.

Таблица 2. Сравнение отдельных причин заболеваемости новорожденных детей в г. Москве за 2000 и 2010 гг.

Заболевания новорожденных	Родилось больными и заболело абс. число		P, Chi-square (df=1)
	2000 г.	**2010 г.**	
Всего больных новорожденных, из них:	22 117	32 216	-
- родовая травма	3 281	4 147	<0,001
- врожденная пневмония	564	1664	<0,001
- внутриутробные инфекции	2 684	3 681	0,011
- расстройства системы пищеварения, из них:	34	176	<0,001
- некротизирующий энтероколит	3	64	<0,001
- врожденные пороки (аномалии)	4 388	5 832	<0,001

В ходе реализации Национального проекта «Здоровье», программы модернизации системы перинатальной помощи отмечается статистически значимое снижение показателей мертворождаемости, ранней и поздней неонатальной смертности, неонатальной и перинатальной смертности в 2010 г. по сравнению с 2000 г. в г. Москве (табл. 3).

Таблица 3. Динамика показателей смертности детей на 1-ом месяце жизни в г.Москве

Показатели	2000 г.	2010 г.	P, Chi-square (df=1)
Абсолютное число родившихся	73 142	122 962	-
Мертворождаемость, ‰	7,8	4,02	<0,001
Ранняя неонатальная смертность, ‰	4,5	1,85	<0,001
Перинатальная смертность, ‰	12,3	5,87	<0,001
Поздняя неонатальная смертность, ‰	2,4	1,70	<0,001
Неонатальная смертность, ‰	6,96	3,55	<0,001

Несмотря на внедрение новых технологий выхаживания новорожденных детей, совершенствование методов диагностики и лечения перинатальной патологии, доля инфекционной патологии в структуре причин смерти у детей на 1-ом мес. жизни остается высокой и занимает лидирующее место наравне с врожденными аномалиями и хромосомными нарушениями (табл. 4).

Ведущее место инфекционной патологии в структуре заболеваемости и смертности новорожденных детей в г. Москве в 2010 г. диктует необходимость оптимизации диагностики и лечения неонатальных инфекций как с клинической, так и с экономической точки зрения.

Таблица 4. Динамика структуры причин смерти детей на 1-ом месяце жизни в г. Москве.

Показатели	2000 г.		2010 г.		P, Chi-square (df=1)
	абс	%	абс	%	
Всего умерших от различных причин, из них:	498	100	453	100	-
- врождённые аномалии и хромосомные нарушения	113	22,7	158	34,9	<0,001
- всего умерших от инфекционной патологии, из них:	186	37,3	158	34,9	0,428
-бактериальный менингит	1	0,2	1	0,22	0,946
-ОРВИ, пневмония	2	0,4	1	0,22	0,924
-врожденная пневмония	28	5.6	43	9,5	0,023
-врождённые инфекционные и паразитарные заболевания	143	28,7	108	23,8	0,088

Учитывая сложности при проведении медико-статистического анализа инфекционных причин заболеваемости и смертности новорожденных детей, целесообразно внесение изменений в систему статистической отчетности лечебно-профилактических учреждений по вопросам патологии перинатального периода с целью объективизации данных по структуре заболеваемости. Это позволит проводить непрерывный качественный мониторинг истинного состояния здоровья новорожденных детей и оптимизировать экономические затраты на профилактику, диагностику и лечение неонатальных инфекций.

Клинические и лабораторные особенности неонатальных инфекций

При изучении клинико-лабораторных особенностей бактериального сепсиса новорожденного было установлено, что в клинической картине раннего неонатального сепсиса могут встречаться как случаи с сочетанием нескольких очагов инфекции, так и случаи с одним очагом бактериального воспаления. В первые 72 ч. жизни диагноз «внутриутробная пневмония» был основным у всех детей. Клинические симптомы

энтероколита с 1–2 суток жизни развились у 37 (46,8%) детей. В 29 (36,7%) из 79 случаев раннего неонатального сепсиса единственным очагом инфекции была пневмония. В то же время клиническая картина раннего неонатального сепсиса статистически значимо чаще характеризовалась сочетанием пневмонии с другими очагами инфекции (50 (63,3%) из 79 детей против 29 (36,7%) из 79 детей; p=0,001, ТКФ).

При анализе количества очагов инфекции у детей различного гестационного возраста с ранним неонатальным сепсисом нами было выявлено, что наибольшее количество очагов инфекции на 3-4 сутки жизни отмечалось у детей со сроком гестации 25-29 нед. по сравнению с детьми большего срока гестации (табл. 5).

Таблица 5. Выявление очагов инфекции при раннем неонатальном сепсисе на 3-4 сутки жизни у детей различного гестационного возраста

Очаги инфекции	Гестационный возраст (нед.)			P, ТКФ
	25 – 29 (n = 31)	30 – 33 (n = 30)	34 – 40 (n = 18)	
Пневмония	31 (100%)	30 (100%)	18 (100%)	p>0,05
Некротизирующий энтероколит	19 (61,3%)	15 (50%)	3 (16,6%)	$p_{(25-29)-(34-40)}$=0,003 $p_{(30-33)-(34-40)}$=0,031
Инфекция мочевыводящих путей	3 (9,7%)	1 (3,3%)	1 (5,5%)	p>0,05
Конъюктивит	6 (19,4%)	1 (3,3%)	1 (5,5%)	p>0,05
Кандидоз мочевыводящих путей	1 (3,2%)	1 (3,3%)	0	p>0,05
Кандидоз кожи	4 (12,9%)	3 (10%)	2 (11,1%)	p>0,05
Сочетание нескольких очагов инфекции	22 (71%)	15 (50%)	4 (22,2%)	$p_{(25-29)-(34-40)}$=0,004

Как видно из табл. 5, у глубоконедоношенных детей 25-29 нед. гестации с ранним неонатальным сепсисом статистически значимо чаще развивается некротизирующий энтероколит, а также сочетание очагов инфекции различной локализации.

На 7 – 8 сутки жизни у всех 79 (100%) детей сохранялась пневмония, количество случаев некротизирующего энтероколита увеличилось до 46 (58,2%), инфекция мочевыводящих путей отмечалась в 7 (8,9%) случаях, конъюктивит– в 4 (5,1%) случаях. Отмечалось нарастание частоты инфекционных поражений нервной системы: менингит - у 3 (3,8%) детей, энцефалит (ВПГ, ЦМВ)– у 4 (5,1%) детей.

По количеству очагов инфекции распределение было следующим: 4 очага были диагностированы у 2 (2,5%) детей, 3 очага– у 13 (16,5%) детей, 2 очага– у 36 (45,6 %) детей, 1 очаг– у 19 (24,1 %) детей.

К 14-16 суткам жизни пневмония сохранялась у 77 (97,5%) детей, энтероколит– у 26 (32,9%) детей, инфекция мочевыводящих путей– у 3 (3,8%) детей, конъюктивит– у 3

(3,8%) детей, миокардит- у 3 (3,8%) детей, менингит – у 5 (6,3%) детей, энцефалит– у 8 (10,1%) детей.

Таким образом, в клинической картине раннего неонатального сепсиса могут встречаться как случаи с сочетанием нескольких очагов инфекции, так и случаи с одним очагом бактериального воспаления. По локализации очага инфекции преобладает пневмония. В динамике к пневмонии присоединяются некротический энтероколит, инфекция мочевыводящих путей, конъюктивит, кандидозное поражение кожи и органов мочевой системы.

Полиорганная недостаточность (нарушение функций 3 и более систем организма) у наблюдаемых нами детей различного гестационного возраста с ранним неонатальным сепсисом отмечалась в 100% случаев. Наиболее часто развивались дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, поражение ЦНС (у всех детей), нарушения функции почек (81%). В то же время бактериемия в момент первичной диагностики раннего неонатального сепсиса была лабораторно подтверждена только у 16 (20,3%) из 79 детей, что можно объяснить назначением всем детям антибактериальной терапии с 1-ых суток жизни. Бактериально-септический шок развился у 14 (19%) детей. Основные характеристики новорожденных детей с развившимся септическим шоком, представлены в табл. 6.

Таблица 6. Характеристика новорожденных детей с септическим шоком (n=14)

Параметры	Me [LQ;UQ] (Min - Max)
Гестационный возраст (нед.)	33 [31; 34] (28-40)
Масса тела при рождении (г)	2000 [1410; 2570] (1020-3510)
Оценка по шкале Апгар на 1 мин. (баллы)	6 [6; 7] (4-8)
Оценка по шкале Апгар на 5 мин. (баллы)	7 [7; 8] (6-9)

При исследовании концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови в возрасте 3-4 суток жизни было установлено, что у обследуемых нами детей различного гестационного возраста, страдающих ранним неонатальным сепсисом, диапазон колебаний IgG составляет от 1,7 до 8,5 г/л. При этом критически низкие концентрации IgG (менее 4 г/л) документированы у 57 (76%) из 75 обследованных нами детей с ранним неонатальным сепсисом. Промежуточные концентрации IgG в сыворотке крови от 4 до 6 г/л отмечены у 16 (21,3%) детей, и только у 2 (2,7%) детей выявлены концентрации IgG в сыворотке крови более 6 г/л (табл. 7).

Таблица 7. Распределение детей различного гестационного возраста, страдающих ранним неонатальным сепсисом, в зависимости от концентрации IgG в сыворотке крови на 3-4 сутки жизни

Гестационный возраст (недели)	Концентрации IgG в сыворотке крови, г/л (абс.; %)		
	<4	4-6	>6
25-29 (n=28)	25/28 89,3%	3/28 10,7%	0
30-33 (n=30)	23/30 76,7%	7/30 23,3%	0
34-40 (n=17)	9/17 52,9%	6/17 35,3%	2/17 11,8%
ТКФ	$p_{(25\text{-}29\ \text{недель-}\ 34\text{-}40\ \text{недель})}$ =0.011	p> 0,05	p> 0,05

Было установлено, что у детей с гестационным возрастом менее 30 нед. концентрации IgG в сыворотке крови значимо ниже по сравнению с таковыми у детей с гестационным возрастом 34 нед. и более (табл. 8). Была выявлена положительная корреляция между гестационным возрастом и концентрациями IgG в сыворотке крови, определяемыми в возрасте 3-4 суток жизни (R=0,38; p<0,001).

Таблица 8. Концентрации IgG в сыворотке крови (г/л) новорожденных детей различного гестационного возраста с ранним неонатальным сепсисом на 3-4 сутки жизни (без иммунокоррекции)

Гестационный возраст (нед.)	Me [LQ;UQ] (min-max)
25-29 (n=28)	2,8 [2,3; 3,4] (1,7-5,32)
30-33 (n=30)	3,4 [2,7; 3,9] (2-5,8)
34-40 (n=17)	3,9 [3,2; 4,5] (2,5-8,5)
P_{ANOVA}	0,018
Post-hoc tests	$p_{(25\text{-}29\ \text{недель против}\ 34\text{-}40\ \text{недель})}$=0,002

Таким образом, наличие критически низких концентраций IgG в сыворотке крови новорожденных, особенно глубоконедоношенных детей с экстремально низкой массой тела, страдающих ранним неонатальным сепсисом, позволяет сделать заключение о целесообразности проведения иммунозаместительной терапии препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения данному контингенту пациентов с первых часов жизни.

С целью определения особенностей системного воспалительного ответа у новорожденных детей при сепсисе была проведена оценка динамики показателей общего анализа крови, концентраций прокальцитонина, СРБ и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови детей на 3-4- сутки жизни.

Таблица 9. Диагностическая значимость концентраций ПКТ и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови на 3-4 сутки жизни при раннем неонатальном сепсисе

Показатель	ДЧ (%)	ДС (%)	ПЗ $^{+}$ (%)	ПЗ $^{-}$ (%)	ДЭ (%)
ПКТ≥2 мкг/л	81,8	96,7	90	93	93
ИЛ-8≥70 нг/л	78,6	90	78,6	90	86,4
ИЛ-1β ≤20 нг/л	92,3	34,5	38,7	90,9	52,4
ФНО-α≥70 нг/л	60	85,2	69,2	79,3	76,2

Было установлено, что при раннем неонатальном сепсисе диагностическая значимость теста на ПКТ в сыворотке крови детей на 3-4 сутки жизни превышает диагностическую значимость тестов на ИЛ-8, ИЛ-1β, ФНО-α и показателей общего анализа крови (табл. 9).

При проведении сравнительного анализа концентраций провоспалительных медиаторов в сыворотке крови новорожденных детей различного срока гестации на 3-4 сутки жизни не было выявлено статистически значимых различий показателей СВО в зависимости от гестационного возраста детей (табл. 10).

Таблица 10. Показатели системного воспалительного ответа в сыворотке крови детей различного гестационного возраста с неонатальным сепсисом на 3-4 сутки жизни

Параметры	Дети 25-29 нед. гестации (n = 38)	Дети 30-33 нед. гестации (n = 14)	Дети 34-40 нед. гестации (n = 27)	P, K-W ANOVA test
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
ПКТ (мкг/л)	3,8 [1,13; 12,94]	1,87 [0,91; 3,87]	3,82 [0,98; 15,67]	0,064
ИЛ – 8 (нг/л)	114 [70; 320]	140 [76; 412]	228 [140; 972]	0,455
СРБ (мг/л)	5,2 [3,1; 16,6]	7,0 [3,2; 9,85]	6,8 [4,95; 24]	0,521

Было установлено, что глубоконедоношенные дети с ЭНМТ при развитии сепсиса способны к продукции высоких уровней ПКТ, ИЛ-8, СРБ, сопоставимых с таковыми у доношенных детей.

Таким образом, отличительной клинико-лабораторной особенностью бактериального сепсиса новорожденного является наличие очагов воспаления, полиорганной недостаточности и признаков СВО. Среди тестов для диагностики СВО наибольшей информативностью обладают тесты на ПКТ, СРБ, ИЛ-8 в сыворотке крови у новорожденных детей различного гестационного возраста, в том числе и у детей с ЭНМТ.

В течение последнего десятилетия в медицинской литературе широко дискутируется вопрос о частоте и неблагоприятной прогностической значимости феномена абсолютной нейтропении при тяжелых неонатальных инфекциях. По данным литературы, за критерий абсолютной нейтропении в периоде новорожденности принимают количество нейтрофилов менее $1,5\times10^{9}$/л (Manroe B.L. et al, 1979); для недоношенных детей на первой неделе жизни ряд авторов считает применимым порог

менее $1,75\times10^9$/л. Многочисленные работы указывают на неблагоприятную прогностическую значимость возникновения абсолютной нейтропении при неонатальном сепсисе, поскольку при нейтропении увеличивается риск летального исхода. Мы провели сравнительный анализ частоты встречаемости нейтропении и лимфопении при раннем неонатальном сепсисе на выборке из 79 детей. Абсолютная лимфопения $<2,0\times10^9$/л (Erkellor-Yuksel F.M. et al, 1992; Denny T. et al, 1992) отмечалась у 15 (19%) из 79 детей с ранним неонатальным сепсисом, а абсолютная нейтропения $<1,8\times10^9$/л - у 3 (3,8%) из 79 детей. Частота развития лимфопении и нейтропении не ассоциирована со сроком гестации, однако на 3-4 сутки жизни детей с ранним неонатальным сепсисом лимфопения развивается статистически значимо чаще, чем нейтропения (p=0,002, ТКФ).

При изучении распространенности абсолютной лимфопении по общему анализу крови у детей с осложненным течением неонатального периода было выявлено, что абсолютная лимфопения $<2,0\times10^9$/л в общем анализе крови была зарегистрирована у 105 (76,1%) из 138 детей с осложненным течением неонатального периода, что свидетельствует о большой распространенности данного феномена при осложненном течении неонатального периода. Лимфопения $<2,0\times10^9$/л встречается статистически значимо чаще при инфекционной патологии, чем при неинфекционных заболеваниях (табл. 11). При бактериальном сепсисе абсолютная лимфопения регистрируется статистически значимо чаще, чем при локализованных бактериальных инфекциях и неинфекционной патологии.

Таблица 11. Частота абсолютной лимфопении при различных патологических состояниях периода новорожденности

Частота абсолютной лимфопении		P, ТКФ
При неонатальном бактериальном сепсисе 30 (97%) из 31	При локализованных бактериальных инфекциях 39 (70%) из 56	0,002
При неонатальном бактериальном сепсисе 30 (97%) из 31	При неинфекционной патологии 20 (60,6%) из 33	<0,001
При всех видах инфекционной патологии 85 (81%) из 105	При неинфекционной патологии 20 (60,6%) из 33	0,019

Абсолютная лимфопения была зарегистрирована у больных новорожденных детей различного срока гестации, включая глубоконедоношенных детей с ЭНМТ при рождении.

Было установлено, что однократные эпизоды лимфопении отмечались у 64 (61%) из 105 детей с неонатальными инфекциями. Однократное лимфопеническое состояние в большинстве случаев не требовало проведения специфической коррекции и самопроизвольно купировалось на фоне адекватной комплексной этиотропной и посиндромной терапии, однако 6 (9,4%) из 64 детей умерли. Стойкая лимфопения, зарегистрированная в нескольких анализах крови в динамике, была выявлена у 41 (39%) из 105 детей с лимфопенией, при этом умерло 12 детей из 41. Следовательно, показатель летальности у новорожденных детей с повторяющейся (стойкой) лимфопенией составил

29,3% и был статистически значимо выше, чем у детей с однократным эпизодом лимфопении (9,4%) (p=0,021, ТКФ) (OR 4, 95% ДИ [1,4; 11,7]; RR 3,1, 95% ДИ [1,2; 7,6]; NNH=6, 95% ДИ [3; 21]).

Анализ современной литературы свидетельствует о большом интересе исследователей к системе интерферона, который играет важную роль в формировании противовирусного иммунитета и в регуляции иммунного ответа при инфекционных заболеваниях. Наиболее объективным показателем интерферонового статуса является уровень индуцированной продукции ИФН-α лейкоцитами периферической крови. С целью изучения показателей интерферонового статуса был обследован 151 ребенок 25-41 нед. гестации с осложненным течением неонатального периода и локализованными неонатальными инфекциями.

В связи с высокой вариабельностью значений индуцированной продукции эндогенных ИФН-α (от 5 до 1250 пг/мл) и ИФН-γ (от 3 до 174,4 пг/мл) у детей с осложненным течением неонатального периода и локализованными инфекциями в возрасте до 15 суток жизни нами были рассчитаны медианы значений индуцированной продукции ИФН-α (Me [LQ; UQ] = 44,8 [12; 112,7] пг/мл) и ИФН-γ (Me [LQ; UQ] = 14,4 [5; 24] пг/мл) среди обследованных детей. Дети были разделены на подгруппы в зависимости от попадания определяемого значения индуцированной продукции ИФН-α и ИФН-γ в интервал выше или ниже медианы значений индуцированной продукции ИФН:

- дети с исходно низким показателем индуцированной продукции ИФН-α, ниже значения медианы (<44,8 пг/мл; n=75) и ИФН-γ (<14,4 пг/мл; n=75).
- дети с исходно высоким показателем индуцированной продукции ИФН-α, превышающим значение медианы (>44,8 пг/мл; n=76) и ИФН-γ (>14,4 пг/мл; n=76).

Таблица 12. Частоты патологических состояний у детей с низкими и высокими показателями индуцированной продукции ИФН-α в первые две недели жизни

Параметр	Подгруппы детей		P, ТКФ
	Дети с исходно низкими показателями индуцированной продукции ИФН-α (n=75)	Дети с исходно высокими показателями индуцированной продукции ИФН-α (n=76)	
Пневмония	75 (100%)	64 (84,2%)	<0,001
Некротизирующий энтероколит	58 (77,3%)	17 (22,3%)	<0,001
Менингоэнцефалит	4 (5,3%)	1 (1,3%)	0,209
Инфекция мочевыводящих путей	11 (14,6%)	3 (3,9%)	0,026
Кандидоз кожи и слизистых	11 (14,6%)	5 (6,5%)	0,120

При сравнении нозологических форм заболеваний у детей с исходно низкими и высокими показателями индуцированной продукции ИФН-α лейкоцитами

периферической крови было установлено, что такие патологические состояния как пневмония, некротизирующий энтероколит, инфекция мочевыводящих путей, кандидоз кожи и слизистых развиваются статистически значимо чаще у новорожденных детей с низкими показателями индуцированной продукции ИФН-α в первые две недели жизни, чем у детей с высокими показателями индуцированной продукции эндогенного ИФН-α (табл. 12).

При статистическом анализе совокупности показателей индуцированной продукции ИФН-α у новорожденных детей различного гестационного возраста с осложненным течением неонатального периода и локализованными инфекциями в возрасте ≤14 суток жизни нами был определен интервал критически низких значений индуцированной продукции ИФН-α (min-LQ = 5-11 пг/мл), в который вошли значения индуцированной продукции ИФН-α 38 (25%) детей из 151. Было выявлено, что среди новорожденных детей с критически низкими значениями индуцированной продукции ИФН-α показатель летальности в первые 28 суток жизни статистически значимо выше по сравнению с таковым среди детей, имеющих средние и высокие показатели индуцированной продукции ИФН-α (13/38 (34,2%) против 1/113 (0,8%) соответственно, $p<0,001$) (OR= 58 [7; 466]; RR= 38 [5; 286]; NNH=4 [2; 5]). Не было выявлено корреляции между показателем индуцированной продукции ИФН-α и сроком гестации пациентов (r_s=-0,18; p=0,078).

Таким образом, сниженные показатели индуцированной продукции ИФН-α у новорожденных детей различного гестационного возраста с осложненным течением неонатального периода являются прогностически неблагоприятным фактором, ассоциированным с увеличением частоты инфекционных заболеваний и увеличением риска летального исхода.

В группе детей с локализованными неонатальными инфекциями (n=151) проводили исследование прямых маркеров герпесвирусных инфекций в крови, моче, аспирате из трахеи (или слюне), спинномозговой жидкости. Нами было выявлено, что у 68 (45%) детей данной группы определялись положительные результаты анализа на наличие вируса простого герпеса (ВПГ) и/или цитомегаловируса (ЦМВ) в различных клинических материалах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и быстрым культуральным методом (БКМ).

Распространенность инфекционно активного ВПГ у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных составила 25,7% [17,8-34,9%]. Было установлено, что распространенность прямых маркеров ВПГ у новорожденных детей не зависит от срока гестации: у детей 25-27 нед. гестации с экстремально низкой массой тела при рождении частота выявления инфекционно активного ВПГ составляет 20%, у детей 28-32 нед. гестации – 24,6%, 33-37 нед. – 38,5% ($p>0,05$). Инфекционно активный цитомегаловирус выявляется у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных в 16,5% [10-24,8%] случаев. У детей 25-27 нед. гестации с экстремально низкой массой тела при рождении частота выявления инфекционно активного ЦМВ составляет 6,7%, у детей 28-32 нед. гестации – 14,8%, 33-37 нед. – 30,8% ($p>0,05$). Изолированная герпетическая инфекция, документированная наличием маркеров

инфекционно активного ВПГ, протекала латентно у 96,9% детей за исключением одного случая манифестного герпетического энцефалита. Изолированная цитомегаловирусная инфекция, подтвержденная наличием маркеров инфекционно активного ЦМВ, протекала латентно у недоношенных детей в 95% случаев за исключением одного случая генерализованной цитомегаловирусной инфекции.

Было проанализировано влияние вирусной нагрузки на изменение показателей цитокинов крови у детей с осложненным течением неонатального периода. Данные, приведенные в табл. 13, свидетельствуют о том, что у новорожденных детей с положительными тестами на прямые маркеры ЦМВ и/или ВПГ в крови, снижена величина спонтанной продукции ИЛ-1β, ИФН-α и ИФН-γ и индуцированной продукции ИНФ-γ.

Таким образом, у детей с осложненным течением неонатального периода и локализованными неонатальными инфекциями детекция вирусов простого герпеса и цитомегалии в крови ассоциирована со сниженной величиной спонтанной продукции ИЛ-1β, ИФН-α и ИФН-γ и индуцированной продукции ИНФ-γ лейкоцитами периферической крови по сравнению с детьми без прямых маркеров герпесвирусных инфекций ($p<0,05$), что свидетельствует о снижении у них противовирусного иммунитета. Выявленные закономерности подтверждают существующую гипотезу о способности вирусов простого герпеса и цитомегалии подавлять выработку провоспалительных цитокинов и интерферонов в организме хозяина, что способствует снижению противовирусного иммунитета у инфицированных пациентов.

Таблица 13. Сравнение показателей цитокинов (пг/мл) у детей с неонатальными инфекциями с наличием в крови прямых маркеров ВПГ и/или ЦМВ и без таковых до 14 суток жизни

Концентрации цитокинов (пг/мл)	Дети из ОРИТ с наличием прямых маркеров ЦМВ и/или ВПГ в крови		Дети из ОРИТ с отрицательными результатами теста на ЦМВ и ВПГ в крови и других локусах		P, U-test
	N	Me [LQ;UQ]	n	Me [LQ;UQ]	
Спонтанная продукция ИЛ-1β	31	3 [2,1; 10]	63	10 [3; 10]	0,028
Спонтанная продукция ИФН-α	32	5 [1,6; 5]	65	5 [5; 5]	0,028
Спонтанная продукция ИФН-γ	31	3 [2; 7,5]	63	5,6 [3; 20,5]	0,007
Индуцированная продукция ИФН-γ	31	5,7 [3; 15,6]	63	14,4 [4,1; 27,3]	0,018

Прямые маркеры ВПГ и/или ЦМВ в спинномозговой жидкости у недоношенных детей с осложненным течением неонатального периода были выявлены у 15 (25,9%) из 58 детей, имевших показания к проведению люмбальной пункции; при этом изолированная локализация маркеров ВПГ и ЦМВ только в спинномозговой жидкости отмечалась у 2 (13,3%) из 15 детей. Одновременное выявление прямых маркеров ГВИ в спинномозговой жидкости и в крови имело место у 8 (53,3%) из 15 детей, в ликворе и в аспирате из трахеи – у 3 (20%) из 15 детей, в трех локусах, один из которых – СМЖ, - у 4 (26,6%) из 15 детей. У недоношенных новорожденных детей, имеющих прямые маркеры ВПГ и/или ЦМВ в спинномозговой жидкости, чаще встречались такие осложнения неонатального периода, как перивентрикулярная лейкомаляция, неонатальные судороги, внутрижелудочковые кровоизлияния 2-3 степени, тяжелые стадии ретинопатии недоношенных детей, бронхолегочная дисплазия (табл. 14).

Таблица 14. Частота патологических состояний у детей с положительными и отрицательными результатами детекции прямых маркеров ЦМВ и ВПГ в *спинномозговой жидкости*

Патологическое Состояние	Дети с наличием прямых маркеров ГВИ в спинномозговой жидкости (n=15)	Дети без прямых маркеров ГВИ в спинномозговой жидкости (n=43)	P, ТКФ
Неонатальные Судороги	14/15 (93,3%)	20/43 (46,5%)	0,002
	OR 16,1 [1,9; 133,5] RR 2,0 [1,4; 2,8]	NNH=3 [2; 5]	
Перивентрикулярная лейкомаляция	5/15 (35,3%)	4/43 (9,3%)	0,045
	OR 4,9 [1,1; 21,6] RR 3,6 [1,1; 11,6]	NNH=5 [2; 48]	
Внутрижелудочковое кровоизлияние II-III ст.	7/15 (46,6%)	7/43 (16,3%)	0,009
	OR 4,5 [1,2; 16,5] RR 2,9 [1,2; 6,8]	NNH=4 [2; 22]	
Ретинопатия недоношенных, явившаяся показанием к проведению лазеркоагуляции сетчатки	4/15 (26,6%)	1/43 (2,3%)	0,010
	OR 15,3 [1,6; 150,8] RR 11,5 [1,4; 94,7]	NNH=5 [2; 17]	
Бронхолегочная дисплазия	10/15 (66,6%)	15/43 (34,8%)	0,033
	OR 3,7 [1,1; 12,9] RR 1,9 [1,1; 3,3]	NNH=4 [2; 37]	

При проведении двухлетнего катамнеза под наблюдением находилось 11 из 15 детей с наличием прямых маркеров ЦМВ и/или ВПГ в СМЖ на первом месяце жизни и 22 из 43 детей с отрицательными результатами исследования спинномозговой жидкости на герпесвирусы (табл. 15).

В катамнезе детей, имевших маркеры ЦМВ и ВПГ в спинномозговой жидкости в периоде новорожденности, к 2 г. жизни детский церебральный паралич (ДЦП) был диагностирован у 5 (45,5%) из 11 детей; задержка речевого развития отмечалась у 2 (18,2%) из 11 детей; тугоухость выявлена в 1 случае (9%) из 11 детей; летальные исходы были зарегистрированы в 2 (18,2%) случаях из 11 (один ребенок умер в возрасте 1 мес. жизни с диагнозом «Генерализованная внутриутробная инфекция вирусно-бактериальной этиологии», второй - в возрасте 7 мес. жизни, диагноз «Менингококковый менингит»). Отклонений от нормы в соматическом и неврологическом статусе не было выявлено только у 1 (9%) ребенка из 11, в то время как в группе детей, не имевших прямых маркеров ГВИ в спинномозговой жидкости в неонатальном периоде, здоровыми к двум годам были 8 (36,4%) из 22 детей (p=0,212, ТКФ).

Таблица 15. Психоневрологическая инвалидность детей с неонатальными инфекциями по результатам двухлетнего катамнеза

Патологическое состояние	Дети с наличием прямых маркеров ГВИ в спинномозговой жидкости в неонатальном периоде (n=11)	Дети без прямых маркеров ГВИ в спинномозговой жидкости в неонатальном периоде (n=22)	P, ТКФ
Детский церебральный паралич	5 (45,5%)	1 (4,5%)	0,009
OR 17,5 [1,7; 180,0] RR 10 [1,3; 75,5]		NNH=3 [1; 9]	
Задержка темпов нервно-психического развития	6 (54,5%)	4 (18,2%)	0,049
OR 5,4 [1,1; 26,9] RR 3 [1,1; 8,5]		NNH=3 [2; 34]	

Таким образом, были выявлены наиболее распространенные, выявляемые лабораторно нарушения иммунной системы при неонатальных инфекциях:

- гипогаммаглобулинемия с концентрацией IgG в сыворотке крови менее 4 г/л документирована у 76% детей с ранним неонатальным сепсисом,
- стойкая лимфопения <2,0×10^9/л была выявлена у 39% детей с неонатальными инфекциями,
- низкий показатель индуцированной продукции ИФН-α менее 12 пг/мл определялся у 25% детей с осложненным течением неонатального периода и неонатальными инфекциями.

Данные нарушения можно расценивать как проявления иммунной недостаточности у новорожденных детей с инфекционной патологией, которые ассоциированы с

увеличением количества очагов инфекций, повышением риска летального исхода и инвалидизации детей. Это свидетельствует о необходимости разработки способов адресной коррекции выявленных проявлений иммунной недостаточности и включения их в комплексную терапию неонатальных инфекций.

Оценка клинической эффективности включения иммуномодулирующих препаратов в комплексную терапию неонатальных инфекций

Выявленные критически низкие концентрации IgG в сыворотке крови детей с ранним неонатальным сепсисом могут являться иммунопатогенетическим обоснованием для проведения иммунозаместительной терапии препаратом Пентаглобин® новорожденным детям с сепсисом с первых суток жизни. С целью коррекции гипогаммаглобулинемии детям с ранним неонатальным сепсисом (группа 1) проводили иммунозаместительную терапию препаратом Пентаглобин® путем внутривенного капельного введения.

При сравнительном анализе клинической картины раннего неонатального сепсиса в зависимости от схемы терапевтической тактики (стандартной или с включением препарата Пентаглобин® в раннем неонатальном периоде) было продемонстрировано, что подгруппа детей, получивших в комплексной терапии неонатального сепсиса препарат Пентаглобин®, в возрасте 14-16 суток жизни характеризовалась меньшей частотой менингоэнцефалита, синдрома холестаза, неонатальных судорог, гепатомегалии, меньшей длительностью ИВЛ и катетеризации центральных вен за время пребывания в ОРИТН по сравнению с подгруппой детей, получивших базисную терапию без иммуномодулирующей терапии (табл. 16).

Таблица 16. Сравнительные клинические данные подгрупп детей с ранним неонатальным сепсисом, получавших и не получавших препарат Пентаглобин® в возрасте 14-16 суток жизни

Клинические параметры	Базисная терапия + Пентаглобин® (n=52)	Базисная терапия (n=27)	P, ТКФ/ U-test
Менингоэнцефалит	4 (7,8%)	7 (25,9%)	0,040
Холестаз	12 (23,5%)	14 (51,8%)	0,013
Неонатальные судороги	2 (3,9%)	7 (25,9%)	0,006
Гепатомегалия	5 (9,8%)	13 (48,1%)	<0,001
Центральный катетер (дни)	10 [8; 13]	14 [11; 17]	<0,001
ИВЛ (дни)	9 [6; 16]	14 [10.5; 20]	0,013

Таблица 17. Динамика купирования инфекционно-воспалительных очагов у детей различного гестационного возраста с ранним неонатальным сепсисом в подгруппах детей, получавших и не получавших Пентаглобин®, в различные сутки жизни

Сутки жизни	Подгруппа 1А Базисная терапия +Пентаглобин® на 3-6 сутки жизни n=38	Подгруппа 1Б Базисная терапия +Пентаглобин® на 7-10 сутки жизни n=14	Подгруппа 1В Базисная терапия n=27	P (ANOVA, post-hoc tests)
	Me [LQ; UQ] (min-max)	Me [LQ; UQ] (min-max)	Me [LQ; UQ] (min-max)	
2-3	1 [1; 2] (1 - 4)	1 [1; 2] (1 - 3)	1 [1; 2] (1 - 3)	>0,05
7-8	1 [0; 1] (0 - 2)	1 [1; 2] (0 - 3)	1 [1; 2] (0 - 3)	0,015 $P_{(1A-1B)}$ <0,001
14-16	0 [0; 1] (0 - 2)	1 [0; 1] (0 - 2)	1 [1; 2] (0 - 3)	0,010 $P_{(1A-1B)}$ <0,001

При анализе количества диагностированных инфекционно-воспалительных очагов у детей с ранним неонатальным сепсисом было выявлено уменьшение количества очагов инфекции к 3-ей неделе жизни в подгруппе детей, получивших иммунозаместительную терапию препаратом Пентаглобин® с 3-4 суток жизни, в отличие от подгруппы детей, получавших только базисную терапию (табл. 17).

Для уточнения влияния терапии препаратом Пентаглобин® на показатели гуморального звена иммунной системы детей с ранним неонатальным сепсисом мы сравнили концентрации IgG в сыворотке крови в динамике на 2-3, 7-8 и 14-16 сутки жизни у трех подгрупп детей. Полученные результаты приведены в табл. 18.

Таблица 18. Концентрации IgG (г/л) в сыворотке крови новорожденных детей с ранним неонатальным сепсисом

Сутки жизни	Подгруппа 1А n=38	Подгруппа 1Б n=14	Подгруппа 1В n=27	P (ANOVA, post-hoc tests)
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
2-3	2,9 [2,4; 4,3]	3,37 [2,7; 3,7]	3,4 [2,8; 4,0]	> 0,05
7-8	6,3 [4,9; 7,1]	5,8 [4,4; 7,8]	4,3 [3,6; 4,8]	P_{ANOVA} <0,001 P_{A-B}= 0,004
14-16	5,2 [4,5; 6,0]	5,6 [4,2; 6,1]	4,7 [3,8; 5,1]	> 0,05

Внутривенное введение препарата Пентаглобин® способствует статистически значимому увеличению концентраций IgG в сыворотке крови детей подгруппы 1А с ранним неонатальным сепсисом (p<0,001, W-test). После применения препарата Пентаглобин® только у 1 ребенка из пролеченных сохранялась концентрация IgG в сыворотке крови менее 4 г/л. Тем не менее концентрации IgG в сыворотке крови после курса препарата Пентаглобин® не достигали показателей здоровых доношенных новорожденных аналогичного постнатального возраста (Stiehm E.R., 1966). В течение

недели, следующей за окончанием курса препарата Пентаглобин®, концентрации IgG в сыворотке крови детей из подгруппы 1А имели тенденцию к снижению.

Анализ летальности при раннем неонатальном сепсисе показал, что в подгруппе детей, получивших иммунозаместительную терапию препаратом Пентаглобин® на 3-11 сутки жизни и не развивших септический шок, случаев летального исхода среди наблюдаемых детей не было. В подгруппе детей, получавших только базисную терапию (не получивших препарат Пентаглобин®) и не развивших септический шок, на первом месяце жизни умерло двое детей 26 и 27 нед. гестации в возрасте 23 и 28 суток жизни (6,7% (2/30) против 0% (0/33), p=0,22; ТКФ). Основная причина тяжелого состояния обоих детей – клинические признаки течения инфекционного процесса в виде двухсторонней пневмонии, некротического энтероколита, у обоих детей отмечались ВЖК III степени.

В группе детей с септическим шоком, получивших препарат Пентаглобин®, умер 1 новорожденный 28 нед. гестации (масса тела при рождении 1 370 граммов) с ВЖК III-IV степени, с развитием обтурационной внутренней гидроцефалии с атрофией вещества головного мозга, гемодинамически значимым артериальным протоком в возрасте 18 суток жизни в состоянии шока смешанного генеза (бактериально-токсический, кардиогенный, постгеморрагический). В рамках нашей работы контрольной группы детей с септическим шоком, не получавших препарат Пентаглобин®, не было по этическим причинам. Учитывая тот факт, что всем детям, развившим септический шок в первые трое суток жизни проводилась иммунозаместительная терапия препаратом Пентаглобин®, мы сравнили показатели летальности при септическом шоке у детей, получивших иммунозаместительную терапию препаратом Пентаглобин®, с последними литературными данными по летальности новорожденных детей с септическим шоком без иммунозаместительной терапии (Kermorvant-Duchemin E. et al, 2008). Нами было установлено, что показатель летальности на 1-ом месяце жизни среди детей различного гестационного возраста с ранним неонатальным сепсисом, развивших бактериально-токсический шок и получивших иммунозаместительную терапию препаратом Пентаглобин®, был статистически значимо ниже по сравнению с новорожденными детьми, получавшими только комплексную базисную терапию (7,1% (1/14) 95% ДИ [0,2-34%] против 40%, соответственно; p<0,05).

Таким образом, иммунозаместительная терапия препаратом Пентаглобин® позволяет снизить показатель летальности при септическом шоке, способствует уменьшению количества очагов инфекции и признаков полиорганной недостаточности у детей.

Учитывая неблагоприятную прогностическую значимость стойкой абсолютной лимфопении при неонатальных инфекциях, может быть целесообразной коррекция данного патологического состояния путем внутривенного капельного введения препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Ронколейкин®). Интерлейкин-2 является фактором роста лимфоцитов, способствующим активации, пролиферации, дифференцировки лимфоцитов и выполнению ими эффекторных функций.

При анализе клинической эффективности препарата Ронколейкин® при неонатальных инфекционных заболеваниях, осложнившихся развитием абсолютной лимфопении, было выявлено, что сразу после завершения курса иммунотерапии в клиническом состоянии детей подгрупп 2А и 2Б были зарегистрированы статистически значимые различия (табл. 19). При неонатальных инфекциях с абсолютной лимфопенией после окончания курса препарата Ронколейкин® количество детей, имевших пневмонию, нуждавшихся в проведении ИВЛ и полного парентерального питания, было статистически значимо меньше по сравнению с детьми, получившими только базисную терапию.

В соответствии с международными критериями оценки выживаемости при исследовании эффективности препаратов в клинической практике учитывали летальность в течение 28 суток, следующих за введением препарата Ронколейкин®. Показатель летальности в подгруппе 2А составил 8% (7/85), а в подгруппе 2Б - 20% (12/60) (p=0,047, ТКФ;. OR=0,36 [0,13; 0,98]; RR=0,41 [0,17; 0,98]; NNH=9 [4; 214]). Было установлено, что все 19 умерших детей (7 умерших детей 2А подгруппы и 12 умерших детей 2Б подгруппы) имели стойкую абсолютную лимфопению. Среди детей обеих подгрупп, имевших однократный эпизод абсолютной лимфопении, летальных исходов не отмечалось.

Таблица 19. Сравнение клинических показателей у детей с неонатальными инфекциями, сопровождающимися лимфопенией, получивших и не получивших препарат Ронколейкин®

Показатель клинического состояния	Базисная терапия +Ронколейкин® (подгруппа 2А) n= 85		Базисная терапия (подгруппа 2Б) n= 60		P, ТКФ
	n	%	n	%	
Пневмония	31	37,3	47	79,7	**<0,001**
ИВЛ	29	34,9	38	64,4	**<0,001**
Полное парентеральное питание	12	14,4	18	30,5	**0,031**
Полное энтеральное питание	12	14,4	2	3,4	**0,048**

Выявленные критически низкие показатели индуцированной продукции ИФН-α лейкоцитами крови детей с неонатальными инфекциями могут являться иммунопатогенетическим обоснованием для проведения иммунозаместительной терапии препаратом рекомбинантного интерферона-α2b человека (Виферон®).

Для оценки клинической эффективности применения препарата Виферон® в комплексной терапии локализованных неонатальных инфекций до начала терапии препаратом Виферон® нами была рассчитана медиана значений индуцированной

продукции ИФН-α ([Me]=44,8 пг/мл) среди всех обследованных детей 3 группы (n=151), в результате чего основная (подгруппа 3А) и контрольная (подгруппа 3Б) подгруппы были поделены в зависимости от попадания определяемого значения ИФН-α в интервал выше или ниже медианы значений индуцированной продукции интерферонов до лечения:

- дети с исходно низким показателем индуцированной продукции ИФН-α, ниже значения медианы (<44,8 пг/мл: n=49 (3А подгруппа с низкими значениями индуцированной продукции ИФН-α), n=26 (3Б подгруппа с низкими значениями индуцированной продукции ИФН-α);
- дети с исходно высоким показателем индуцированной продукции ИФН-α, превышающим значение медианы (>44,8 пг/мл: n=45 (3А подгруппа с высокими значениями индуцированной продукции ИФН-α) и n=31 (3Б подгруппа с высокими значениями индуцированной продукции ИФН-α)).

Данные, приведенные в табл. 20, свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий исходного показателя индуцированной продукции ИФН-α между подгруппами до начала лечения препаратом Виферон®.

Таблица 20. Показатели индуцированной продукции ИФН-α в подгруппах детей до начала лечения препаратом Виферон®

Параметр	Подгруппы детей		P, U-test
	Дети с исходно низкими показателями индуцированной продукции ИФН-α, получившие препарат Виферон® (n=49)	Дети с исходно низкими показателями индуцированной продукции ИФН-α, не получившие препарат Виферон® (n=26)	
Индуцированная продукция ИФН-α до начала терапии	19,9 [10; 37]	17,8 [10,5; 40]	0,920
Параметр	Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФН-α, получившие препарат Виферон® (n=45)	Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФН-α, не получившие препарат Виферон® (n=31)	P, U-test
Индуцированная продукция ИФН-α до начала терапии	105,8 [81,4; 115,9]	96,8 [68,9; 112,5]	0,736

В подгруппе детей с исходно высокими показателями индуцированной продукции ИФН-α в результате базового лечения с включением препарата Виферон® показатель индуцированной продукции ИФН-α снижался со 105,8 [81,4; 115,9] пг/мл до лечения до 71,4 [49,3; 83,9] пг/мл после лечения (p=0,039; W-test). В подгруппе детей с исходно низкими показателями индуцированной продукции ИФН-α, напротив, выявлено увеличение индуцированной продукции ИФН-α с 19,9 [10; 37] пг/мл до лечения до 91,1 [71; 119] пг/мл после лечения (p=0,019; W-test) (рис. 2).

энтероколита с 1–2 суток жизни развились у 37 (46,8%) детей. В 29 (36,7%) из 79 случаев раннего неонатального сепсиса единственным очагом инфекции была пневмония. В то же время клиническая картина раннего неонатального сепсиса статистически значимо чаще характеризовалась сочетанием пневмонии с другими очагами инфекции (50 (63,3%) из 79 детей против 29 (36,7%) из 79 детей; p=0,001, ТКФ).

При анализе количества очагов инфекции у детей различного гестационного возраста с ранним неонатальным сепсисом нами было выявлено, что наибольшее количество очагов инфекции на 3-4 сутки жизни отмечалось у детей со сроком гестации 25-29 нед. по сравнению с детьми большего срока гестации (табл. 5).

Таблица 5. Выявление очагов инфекции при раннем неонатальном сепсисе на 3-4 сутки жизни у детей различного гестационного возраста

Очаги инфекции	Гестационный возраст (нед.)			P, ТКФ
	25 – 29 (n = 31)	30 – 33 (n = 30)	34 – 40 (n = 18)	
Пневмония	31 (100%)	30 (100%)	18 (100%)	p>0,05
Некротизирующий энтероколит	19 (61,3%)	15 (50%)	3 (16,6%)	$p_{(25-29)-(34-40)}$=0,003 $p_{(30-33)-(34-40)}$=0,031
Инфекция мочевыводящих путей	3 (9,7%)	1 (3,3%)	1 (5,5%)	p>0,05
Конъюктивит	6 (19,4%)	1 (3,3%)	1 (5,5%)	p>0,05
Кандидоз мочевыводящих путей	1 (3,2%)	1 (3,3%)	0	p>0,05
Кандидоз кожи	4 (12,9%)	3 (10%)	2 (11,1%)	p>0,05
Сочетание нескольких очагов инфекции	22 (71%)	15 (50%)	4 (22,2%)	$p_{(25-29)-(34-40)}$=0,004

Как видно из табл. 5, у глубоконедоношенных детей 25-29 нед. гестации с ранним неонатальным сепсисом статистически значимо чаще развивается некротизирующий энтероколит, а также сочетание очагов инфекции различной локализации.

На 7 – 8 сутки жизни у всех 79 (100%) детей сохранялась пневмония, количество случаев некротизирующего энтероколита увеличилось до 46 (58,2%), инфекция мочевыводящих путей отмечалась в 7 (8,9%) случаях, конъюктивит– в 4 (5,1%) случаях. Отмечалось нарастание частоты инфекционных поражений нервной системы: менингит - у 3 (3,8%) детей, энцефалит (ВПГ, ЦМВ)– у 4 (5,1%) детей.

По количеству очагов инфекции распределение было следующим: 4 очага были диагностированы у 2 (2,5%) детей, 3 очага– у 13 (16,5%) детей, 2 очага– у 36 (45,6 %) детей, 1 очаг– у 19 (24,1 %) детей.

К 14-16 суткам жизни пневмония сохранялась у 77 (97,5%) детей, энтероколит– у 26 (32,9%) детей, инфекция мочевыводящих путей– у 3 (3,8%) детей, конъюктивит– у 3

У детей с исходно низкими значениями индуцированной продукции ИФН-α при расчете индекса стимуляции продукции ИФН-α лейкоцитами периферической крови до и после применения в составе комплексной терапии препарата Виферон® было выявлено статистически значимое увеличение данного параметра оценки интерферонового статуса по сравнению с подгруппой детей, получивших только стандартную базисную терапию. У новорожденных с исходно высокими показателями индуцированной продукции ИФН-α индекс стимуляции продукции ИФН-α в динамике статистически значимо снижался в результате включения в комплексную терапию иммуномодулирующего препарата Виферон® по сравнению с детьми, не получившими иммуномодулирующую терапию (табл. 21).

Полученные данные свидетельствуют об иммуномодулирующем действии препарата Виферон®, которое выражается в разнонаправленном изменении показателя индуцированной продукции ИФН-α лейкоцитами недоношенных детей с локализованными неонатальными инфекциями в зависимости от величины исходного уровня продукции эндогенных интерферонов.

При сравнении патологической симптоматики и нозологических форм заболеваний, их тяжести и исходов у детей, получавших и не получавших препарат Виферон®, были получены статистически значимые различия по частоте формирования бронхолегочной дисплазии и тяжелых форм ретинопатии недоношенных (табл. 22).

Таблица 22. Частота развития бронхолегочной дисплазии и тяжелых форм ретинопатии недоношенных у детей с клиническими признаками неонатальной инфекции, получавших и не получавших терапию препаратом Виферон®

Диагноз	Подгруппа 3А Базисная терапия + Виферон®	Подгруппа 3Б Базисная терапия	P, ТКФ
Бронхолегочная дисплазия	16/94 17%	18/57 32%	0,045
	OR=0,44 [0,21; 0,97] RR=0,54 [0,30; 0,97]		
Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных среди детей с РН (от общего числа случаев ретинопатии в группе)	1/35 3%	4/19 21%	0,046
	OR=0,11 [0,01; 1,07] RR=0,14 [0,02; 1,13]		

В соответствии с международными критериями оценки выживаемости при исследовании эффективности препаратов в клинической практике учитывали летальность в течение 28 суток, следующих за назначением препарата Виферон® (табл. 23).

Таблица 23. Сравнение частот причин летальности у детей с неонатальными инфекциями, получавших и не получавших терапию препаратом Виферон®

Диагноз	Летальность в подгруппе 3А Базисная терапия +Виферон®	Летальность в подгруппе 3Б Базисная терапия	P,ТКФ
ВУИ (основной клинический диагноз)	4/94 (4,2%)	10/57 (17,5%)	0,009
	OR = 0,21 [0,05; 0,67] RR = 0,26 [0,07; 0,69]	NNT=8 [4; 29]	
Некротизирующий энтероколит (НЭК) (наличие заболевания в структуре диагноза)	3/50 (6%)	7/25 (28%)	0,013
	OR = 0,15 [0,02 – 0,72] RR = 0,21 [0,03 – 0,74]	NNT=5 [2; 20]	
Пневмония (наличие заболевания в структуре диагноза)	2/84 (2,3%)	10/55 (18%)	0,002
	OR = 0,12 [0,02; 0,615] RR = 0,11 [0,02; 0,65]	NNT=7 [4; 17]	

Было установлено, что у 13 из 14 умерших детей (4 умерших ребенка основной группы и 9 умерших детей группы сравнения) отмечались низкие показатели индуцированной продукции ИФН-α. Для предотвращения одного случая летального исхода необходимо провести иммунотерапию препаратом Виферон® восьми пациентам с неонатальной инфекцией.

Таблица 24. Длительность госпитализации в ОРИТН и ОПН детей с неонатальными инфекциями, получивших и не получивших адресную иммуномодулирующую терапию

Показатель	Пентаглобин®		Ронколейкин®		Виферон®	
	Да (n=52)	Нет (n=27)	Да (n=85)	Нет (n=60)	Да (n=94)	Нет (n=57)
Длительность госпитализации в ОРИТН Me [LQ; UQ] P, U-test	11 [7; 13]	17 [12; 19]	16 [12; 18]	17 [12; 20]	18 [13; 20]	32 [18; 37]
	0,049		0,811		0,028	
Длительность госпитализации в ОПН Me [LQ; UQ] P, U-test	29 [20; 51]	30 [19; 58]	26 [18; 36]	31 [26; 55]	23 [14; 45]	39 [27; 61]
	0,728		0,015		0,043	

При сравнении длительности пребывания в ОРИТН и ОПН детей, получавших и не получавших в комплексной терапии неонатальных инфекций иммуномодулирующие препараты, было выявлено статистически значимо меньшие сроки пребывания детей с ранним неонатальным сепсисом в ОРИТН при включении в комплексную терапию препарата Пентаглобин®, статистически значимо меньшая длительность госпитализации в ОПН детей с неонатальными инфекциями, сопровождающимися лимфопенией, в случае

применения препарата Ронколейкин®, а также статистически значимо меньшая длительность госпитализации как в ОРИТ, так и в ОПН, новорожденных детей с локализованными неонатальными инфекциями при включении в комплексную терапию препарата Виферон® (табл. 24).

Клинико-экономический анализ ведения детей с неонатальными инфекциями

Для проведения клинико-экономического анализа была использована расчетная стоимость пребывания детей с неонатальными инфекциями в ОРИТН, которая составила 7 982,32 рублей, стоимость пребывания детей в ОПН составила - 3 514,75 рублей. Стоимость медикаментозной терапии была рассчитана отдельно для каждой группы детей с неонатальными инфекциями.

Так, прямые затраты на ведение ребенка с неонатальным сепсисом с учетом медикаментозной терапии из расчета на 1 койко-день составили 13 677,07 рублей в ОРИТН и 6 343,49 рублей в ОПН (Табл. 25).

Таблица 25. Прямые затраты на один койко-день пациента с неонатальным сепсисом в ОРИТН и ОПН

Отделение	Статья расходов	Прямые затраты	
		руб.	%
ОРИТН	*Медикаментозная терапия*	5 694,77	41,64
	«Гостиничные услуги»	959,03	7,01
	Мягкий инвентарь	2,31	0,02
	Расходные материалы	560,75	4,10
	Обеспечение кислородом	280,38	2,05
	Заработная плата	6 179,83	45,18
	Итого	13 677,07	100
ОПН	*Медикаментозная терапия*	2 828,74	44,59
	«Гостиничные услуги»	959,03	15,12
	Мягкий инвентарь	2,31	0,04
	Расходные материалы	50,43	0,79
	Обеспечение кислородом	53,63	0,85
	Заработная плата	2 449,35	38,61
	Итого	6 343,49	100

Анализ структуры затрат на пребывание пациента с неонатальным сепсисом в ОРИТН и ОПН из расчета на 1 койко-день показал, что расходы на медикаментозную терапию и заработную плату составляют 43% и 42% от суммарной стоимости 1 койко-дня, соответственно.

Прямые затраты на ведение ребенка с неонатальными инфекциями, сопровождающимися лимфопенией из расчета на 1 койко-день составили 13 511,42 в ОРИТН и 5 663,53 в ОПН. При этом расходы на медикаментозную терапию и заработную плату составили 45% и 40 % от суммарной стоимости койко-дня, соответственно.

Прямые затраты на ведение ребенка с локализованными неонатальными инфекциями с учетом медикаментозной терапии из расчета на 1 койко-день составили 10 921,48 руб. в ОРИТН и 4 552,99 руб. в ОПН. При этом основной статьей расходов на ведение пациента с локализованными неонатальными инфекциями является заработная плата медицинскому персоналу, составляющая 56% от стоимости всей госпитализации, затраты на медикаментозную терапию составляли 26%.

Таким образом, основными статьями формирования стоимости расходов на ведение детей с неонатальными инфекциями в ОРИТН и ОПН являются заработная плата медицинскому персоналу и медикаментозная терапия (рис. 3).

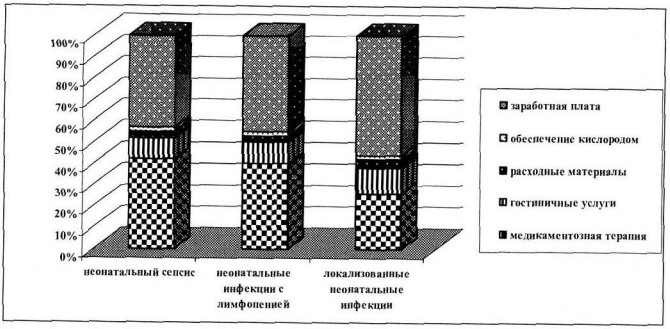

Рисунок 3. Статьи формирования стоимости расходов на ведение детей с неонатальными инфекциями в ОРИТН и ОПН

Нами был проведен расчет суммарных затрат на ведение ребенка с неонатальными инфекциями с учетом длительности госпитализации (табл. 26). Суммарные затраты на ведение одного ребенка с неонатальным сепсисом с учетом длительности госпитализации составили 363 666,2 рублей, суммарные затраты ведения одного ребенка с неонатальными инфекциями, сопровождающимися лимфопенией, составили 382 097 рублей, суммарные затраты на ведение одного ребенка с локализованными неонатальными инфекциями составили 351 650,7 рублей.

Таблица 26. Суммарные затраты на ведение одного ребенка с неонатальными инфекциями с учетом длительности госпитализации, руб.

Патология	Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных	Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей	Всего
Неонатальный сепсис	177 801,91	185 864,36	363 666,2
Неонатальные инфекции с лимфопенией	222 951,8	159 145,2	382 097
Локализованные инфекции	217 337,46	134 313,2	351 650,7

Мы провели анализ суммарных затрат на ведение детей с неонатальными инфекциями в зависимости от гестационного возраста (табл. 27).

Затраты на ведение одного глубоконедоношенного ребенка с неонатальным сепсисом составляет **842 257,28** рублей, с неонатальными инфекциями, сопровождающимися лимфопенией – **663 705,11** рублей, с неонатальными локализованными инфекциями – **431 469,66** рублей, что на 44%, 51,3% и 40,5% больше по сравнению со стоимостями ведения детей со сроком гестации более 30 недель, соответственно (табл. 27).

Таблица 27. Суммарные затраты на ведение одного ребенка с неонатальными инфекциями в ОРИТН и ОПН в зависимости от гестационного возраста

Патология	Гестационный возраст	Стоимость медикаментозной терапии, руб.	Доля в структуре затрат, %	Стоимость содержания койки, руб.	Доля в структуре затрат, %	Стоимость ведения пациентов, руб.
Сепсис	25-29 нед	360 629,69	42,82	481 627,59	57,18	842 257,28
	30+ нед.	204 452,22	42,82	273 071,22	57,18	477 523,44
Неонатальная инфекция с лимфопенией	25-29 нед	263 508,83	39,7	400 196,28	60,3	663 705,11
	30+	127 751,11	39,6	195 153,66	60,4	322 904,77
Локализованная инфекция	25-29 нед	110 504,52	25,6	320 965,14	74,4	431 469,66
	30+	65 714,88	25,6	190 982,62	74,4	256 697,5

Таким образом, рождение детей с ЭНМТ с неонатальными инфекциями определяет увеличение суммарных затрат на их лечение и выхаживание в 1,7 – 2 раза.

Для оценки суммарных затрат наряду с анализом прямых затрат, связанных с ведением детей с неонатальными инфекциями в стационаре, нами был проведен расчет косвенных затрат, связанных с недопроизведенным вкладом в ВВП, в виду смерти, инвалидизации и выплат пенсий по инвалидности (табл. 28).

Таблица 28. Косвенные затраты на выплаты пенсий по инвалидности и недопроизведенный вклад в ВВП из расчета на одного пациента с учетом вероятности развития инвалидности

Виды затрат	Расчет на одного пациента
Недопроизведенный вклад в ВВП, руб.	6 090 178,45
Затраты на выплату пенсий по инвалидности, руб.	588 829
Всего, руб.	6 679 007

Суммарный недопроизведенный вклад в ВВП составляет 6 090 178,45 рублей на одного пациента (87%), затраты на выплату пенсий по инвалидности составляют 588 829 рублей на одного пациента (8%) (табл. 28).

В структуре затрат на пациентов, перенесших неонатальные инфекции, 95% расходов приходится на долю косвенных затрат (рис. 4). Расходы на оказание

медицинской помощи (прямые затраты) составляют 5%. Суммарные потери, связанные с неонатальным сепсисом, составляют 7 042 669 рублей на 1 пациента.

При экстраполяции полученных данных на субъект Федерации г. Москва суммарный ущерб с учетом прямых и косвенных затрат, явившийся следствием перенесенного сепсиса, составит 2 436 764 927 руб.

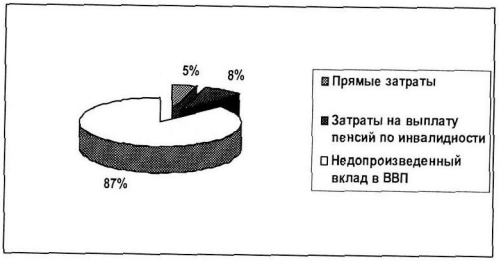

Рисунок 4. Структура суммарных затрат на пациентов, перенесших неонатальные инфекции

Для оценки рациональности медикаментозной терапии детям с неонатальными инфекциями был произведен АВС-анализ. При анализе распределения затрат на препараты в ОРИТН (рис. 5а) было выявлено, что группу А составляют 6 лекарственных препаратов: препарат натурального сурфактанта Куросурф, препарат иммуноглобулина для внутривенного введения, обогащенного IgM, Пентаглобин®, смесь для энтерального питания Фрисопре, иммуноглобулин человека нормальный, препарат фосфокреатина-Неотон, иммуноглобулин человека против цитомегаловирусной инфекции- Неоцитотект. К группе В были отнесены антибактериальные препараты, жировые эмульсии, препараты для парентерального белкового питания и суспензия для ингалаций- Пульмикорт. Группа С представлена препаратами, доля затрат на которые не превышает 5% в структуре затрат на медикаментозную терапию в ОРИТН.

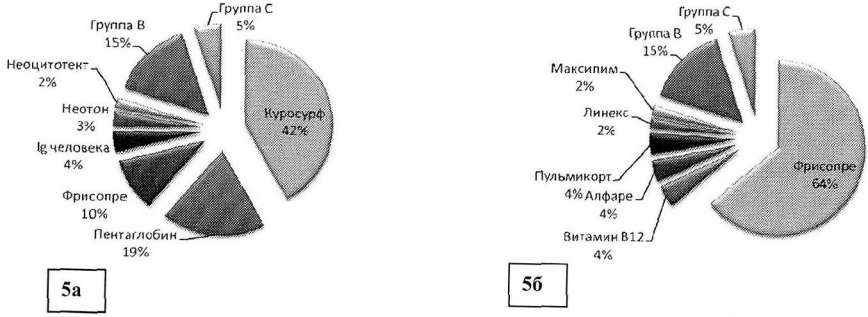

Рисунок 5. Распределение затрат на препараты в ОРИТН (5а) и ОПН (5б)

При анализе распределения затрат на препараты в ОПН (рис. 5б) было выявлено, что 80% затрат на медикаментозную терапию (группа А) приходится на смеси для энтерального питания недоношенных детей Фрисопре и Алфаре, витамин B_{12}, суспензия

для ингалаций- Пульмикорт, пробиотический препарат Линекс и антибактериальный препарат Максипим (цефепим). Группа В представлена антибактериальными препаратами, иммуномодулирующими препаратами- Пентаглобин® и Виферон®, смесью для энтерального питания НАН безлактозный и пробиотическим препаратом Примадофилюс. Группу С составляют препараты, доля затрат на которые не превышает 5% в структуре затрат на медикаментозную терапию в ОПН.

В связи с полученными данными представляется необходимым разработка и внедрение системы более жесткого контроля по назначению данных групп лекарственных препаратов (внедрение формуляров, ограничительных перечней, контроль со стороны клинического фармаколога и др.). Такие меры позволят избежать необоснованное назначение лекарственных препаратов и повысить рациональность расходования выделяемых средств. Необходимо изучение целесообразности некоторых лекарственных препаратов, применяемых в неонатологии, таких как ципрофлоксацин и др.

Для клинико-экономической оценки эффективности современных иммуномодулирующих препаратов нами был проведен анализ стоимости лечения детей с неонатальными инфекциями в зависимости от включения в комплексную терапию иммуномодулирующих препаратов с учетом всех расходов. Назначение иммуномодулирующих препаратов во всех группах демонстрирует определенное снижение затрат на медикаментозную терапию на фоне включения в комплексную терапию препаратов Пентаглобин®, Ронколейкин® и Виферон® (табл. 29).

Таблица 29. Стоимость лечения детей с неонатальными инфекциями в зависимости от включения в комплексную терапию иммуномодулирующих препаратов

Патология	Препарат	Стоимость базисной терапии	Стоимость иммуно-препаратов	Стоимость терапии, всего	Стоимость терапии в ОРИТН базисная	Стоимость терапии в ОПН
Сепсис	Пентаглобин®	144 675,8	11 451,87	156 127,7	62 642,44	82 033,32
	Базисная	181 673,1	-	181 673,1	96 811,05	84 862,05
Неонатальные инфекции с лимфопенией	Ронколейкин®	145 334,1	1 083,91	146 418	88 478,58	56 855,47
	Базисная	161 797,7	-	161797,7	94 008,49	67 789,22
Локализованные инфекции	Виферон®	819 75,67	363.81	82339,48	52 904,85	29 070,82
	Базисная	100 824,4	-	100824,4	67 600,64	33 223,8

Назначение иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии неонатальных инфекций демонстрирует достоверное снижение летальности, длительности пребывания в стационаре, сокращение суммарных затрат на ведение пациентов в ОРИТН и ОПН на 19% в случае неонатального сепсиса, на 10% - в случае неонатальных инфекций с лимфопенией и на 20% в случае неонатальных локализованных инфекций (рис. 6).

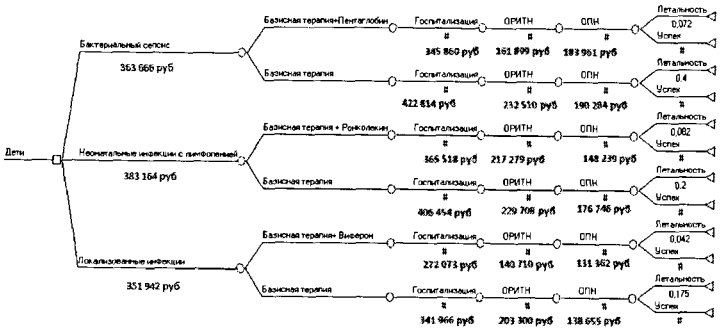

Рисунок 6. Клинико-экономическая модель течения неонатальных инфекций у детей в стационаре в зависимости от включения в терапию иммуномодулирующих препаратов.

Предотвращенный ущерб от неонатальных инфекций с учетом прямых затрат и косвенных потерь в случае применения препарата Пентаглобин® составит 6 755 850 рублей, с применением препарата Ронколейкин® – 2 436 406 рублей и препарата Виферон® – 2 769 872 рубля на одного пациента (табл. 30).

Таблица 30. Экономический ущерб от неонатальных инфекций с учетом прямых и косвенных затрат в зависимости от включения в комплексную базисную терапию иммуномодулирующих препаратов

Параметр	Сепсис		Неонатальные инфекции с лимфопенией		Локализованные инфекции	
	Пентаглобин®	Базисная	Ронколейкин®	Базисная	Виферон®	Базисная
Стоимость стационарного лечения, руб.	345 860	422 814	365 518	406 454	272 073	341 966
Затраты на выплату пенсий по инвалидности, руб.	588 829	588 829	588 829	588 829	588 829	588 829
Недопроизведенный вклад в ВВП, руб.	2 030 171	8 709 067	2 253 478	4 648 948	1 441 454	4 141 433
Сумма затрат	2 964 860	9 720 710	3 207 825	5 644 231	2 302 356	5 072 228
Размер предотвращенного ущерба, руб.	6 755 850	-	2 436 406	-	2 769 872	-

Ввиду того, что стоимость медикаментозных препаратов является наиболее нестабильным фактором, часто подвергающимся колебаниям, был проведен анализ чувствительности стоимости медикаментозной терапии у детей с неонатальными инфекциями, получавших различные виды иммуномодулирующей терапии. Полученные результаты представлены в табл. 31.

Таблица 31. Анализ чувствительности стоимости медикаментозной терапии к колебаниям цен на иммуномодулирующие препараты

Показатель	Пентаглобин®	Виферон®	Ронколейкин®
Стоимость иммуномодулирующих препаратов, руб.	11 451,87	363,81	1 083,91
Стоимость иммуномодулирующих препаратов, 75%, руб.	8 588,90	272,85	812,93
Стоимость иммуномодулирующих препаратов, 125% руб.	14 314,84	454,76	1354,89
Стоимость медикаментозной терапии, руб.	156 127,70	82 339,48	146 418
% от стоимости медикаментозной терапии	1,83	0,11	0,19

Как видно из табл. 31, колебания стоимости иммуномодулирующих препаратов составляют от 0,11% до 1,83% относительно стоимости медикаментозной терапии. Данные точки находятся в пределах 95% доверительного интервала, не оказывая значительного влияния на результаты моделирования. Анализ чувствительности относительно суммарной стоимости лечения в данном случае не является необходимым ввиду получения результатов, свидетельствующих об отсутствии влияния данного параметра на модель даже без учёта стоимости пребывания пациента в стационаре.

Таким образом, разработка подходов по оптимизации лечения и снижению стоимости ведения детей с неонатальными инфекциями, с одной стороны, и внедрение различных методов клинико-экономического анализа препаратов, с другой, имеют большое практическое значение как с позиции снижения суммарных затрат системы здравоохранения на лечение инфекционных заболеваний, так и с точки зрения совершенствования организации оказания неонатологической медицинской помощи и рентабельности системы здравоохранения в целом.

Анализ нормативно-правовых документов, регламентирующих оказание неонатологической помощи и возможности их выполнения в условиях реальной практики

С целью оптимизации оказания медицинской помощи пациентам с бактериальным сепсисом новорожденных в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 13 марта 2006 г. №148 был утвержден и рекомендован руководителям федеральных специализированных медицинских учреждений к использованию «Стандарт медицинской помощи больным при бактериальном сепсисе новорожденного» при оказании (высокотехнологичной) медицинской помощи.

Мы провели анализ соответствия ведения детей с неонатальным бактериальным сепсисом в условиях реальной практики требованиям стандарта. Были проанализированы специально разработанные карты 79 детей различного гестационного возраста с неонатальным сепсисом.

Нами было выявлено, что количество общеклинических методов обследования для диагностики и оценки эффективности терапии бактериального сепсиса новорожденных соответствует нормативным значениям, указанным в стандарте (табл. 32). В то же время количество развернутых биохимических анализов крови в реальной практике в 2 раза превышает нормы, рекомендуемые стандартом. Данный факт может объясняться необходимостью более жесткого динамического контроля за функциональным состоянием важнейших систем поддержания гомеостаза в реальной практике для адекватной оценки течения неонатального сепсиса и своевременной патогенетической и симптоматической коррекции.

Таблица 32. Сравнительная характеристика частоты назначения лабораторных методов исследования в расчете на одного ребенка с бактериальным сепсисом в реальной практике и норм, рекомендованных стандартом

Наименование услуги	Количество услуг	
	Стандарт	Реальная практика
Общий анализ крови	15	12
Общий анализ мочи	5	6
Определение группы крови, резус-фактор	1	1
Развернутое биохимическое исследование крови	5	10
Кислотно-щелочное состояние (капиллярная кровь)	60	51
Глюкоза крови	60	32
Бактериологическое исследование крови	1	1
Бактериологическое исследование мочи	2	2
Бактериологическое исследование аспирата из трахеи	5	4
Микробиологическое исследование спинномозговой жидкости	2	1
Исследование уровня прокальцитонина в сыворотке крови	1	1
Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	2	2

Для оценки системной воспалительной реакции новорожденного ребенка с бактериальным сепсисом применяются рекомендованные стандартом однократное определения уровня ПКТ и двукратное определение уровня СРБ сыворотки крови. Наряду с исследованием гемокультуры в реальной практике этиологическая диагностика сепсиса включает микробиологическое исследование отделяемого из различных очагов инфекции в количествах, предусмотренных стандартом.

Количество рентгенологических исследований грудной клетки и брюшной полости, эхо-кардиографических исследований, ультразвуковых исследований органов брюшной полости и забрюшинного пространства соответствует рекомендуемым нормативам стандарта (табл. 33). В то же время количество ультразвуковых исследований головного мозга, проводимых пациенту с неонатальным сепсисом, в реальной практике в 2 раза меньше по сравнению с нормативами, обозначенными в стандарте. Данный факт может быть связан с неукомплектованностью штата врачей функциональной диагностики, а

также нехваткой современного оборудования. Рекомендуемое стандартом проведение электрокардиографического исследования в реальной практике не применяется в силу отсутствия в достаточном объеме оборудования, так и специально обученного персонала с опытом расшифровки, описания и интерпретации электрокардиографических данных.

Таблица 33. Сравнительная характеристика частоты назначения инструментальных методов обследования в расчете на одного ребенка с бактериальным сепсисом в реальной практике и норм, рекомендованных стандартом

Наименование услуги	Количество услуг	
	Стандарт	Реальная практика
Рентгенография грудной клетки	3	4
Рентгенография брюшной полости	3	4
Эхо-КГ	3	3
НСГ	10	5
УЗИ почек и ЖКТ	2	2
Регистрация электрокардиограммы	3	0

Нормативы по количеству консультаций специалистов, как первичных, так и повторных, рекомендуемые стандартом, полностью выполняются в реальной практике.

Таблица 34. Сравнительная характеристика количества манипуляций, выполняемых в расчете на одного ребенка с бактериальным сепсисом, в реальной практике и норм, рекомендованных стандартом

Наименование услуги	Количество услуг	
	Стандарт	Реальная практика
Катетеризация подключичных и других центральных вен	3	1
Катетеризация кубитальных и других периферических вен	20	13
Катетеризация пупочных сосудов у новорожденного	1	1
Катетеризация артерий конечностей	2	0
Взятие крови из артерий	5	0
Катетеризация мочевого пузыря	10	11
Внутримышечное введение лекарственных средств	20	5
Внутривенное введение лекарственных средств	300	636
Гемотрансфузия	2	3
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1	1
Ларингоскопия	5	4
Интубация трахеи	5	4
Пункция плевральной полости	2	1
Дренирование плевральной полости	1	1
Спинномозговая пункция	1	2
Фототерапия	10	12

Количество таких манипуляций, как катетеризация пупочных сосудов, катетеризация мочевого пузыря, анестезиологическое пособие, ларингоскопия, интубация трахеи, спинномозговая и плевральная пункции, соответствует рекомендуемым нормативам. Катетеризация периферических вен в реальной практике проводится реже в сравнении с нормативами стандарта, что объясняется адекватным уходом за центральными венозными линиями, обеспечивающим их длительное функционирование. Введение лекарственных средств в реальной практике осуществляется через внутривенный доступ в 2 раза чаще по сравнению со стандартом. Катетеризация артерий и забор артериальной крови не практикуется в реальной практике в связи с высоким риском и уровнем сложности манипуляций (табл. 34).

Сравнительный анализ полученных статистических данных и нормативных данных стандарта выявил целый ряд отличий как в перечне применяемых препаратов в клинической практике, так и способах дозирования лекарственных средств.

В реальной практике спектр назначаемых антибактериальных препаратов значительно шире по сравнению с перечнем препаратов, приведенных в стандарте. Указанные в стандарте суточные и курсовые дозы, а также рекомендуемая продолжительность курсов антибактериальной терапии существенно выше по сравнению с продолжительностью курсов и дозами, применяемыми на сегодняшний день в реальной клинической практике.

В реальной практике с целью проведения заместительной иммунотерапии применяются препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения, как содержащие IgG, так и иммуноглобулины, обогащенные IgM (Пентаглобин®), что соответствует данным, представленным в стандарте. Перечень иммуномодулирующих препаратов, разрешенных к применению у новорожденных в Российской Федерации и назначаемых пациентам с неонатальным сепсисом в реальной практике, существенно шире представленного в Стандарте и включает в себя такие препараты, как рекомбинантный интерферон-α2b человека (Виферон®) и рекомбинантный интерлейкин-2 человека (Ронколейкин®). Из противосудорожных препаратов препарат вальпроевой кислоты не вошел в стандарт, тогда как данный препарат является базисным для пролонгированной терапии симптоматических неонатальных судорог. Для лечения ретинопатии недоношенных на ранних стадиях активной фазы в реальной практике применяются препараты (эмоксипин, максидекс), которые не нашли своего отражения в существующем стандарте.

72% экспертов считают, что «Порядок оказания неонатологической медицинской помощи» соответствует всем необходимым требованиям по оказанию неонатологической помощи детям. Однако «Положение об организации деятельности отделений системы родовспоможения» не может выполняться в стационарах в 61%, 43% и 59 % случаев, соответственно, что связано с невыполнением штатных нормативов и недооснащенностью отделений (табл. 35).

Таблица 35. Экспертная оценка «Порядка оказания неонатологической медицинской помощи» (приказ № 409н от 1 июня 2010 года)

	Соответствие требований Порядка реальной практике		Выполнение штатных нормативов		Выполнение стандарта оснащения	
	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Отделение новорожденных	39% (n=19)	61% (n=30)	41% (n=20)	59% (n=29)	27% (n=13)	73% (n=36)
Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных	57% (n=28)	43% (n=21)	50% (n=25)	50% (n=25)	38% (n=19)	62% (n=31)
Отделение патологии новорожденных и недоношенных	41% (n=20)	59% (n=29)	49% (n=24)	51% (n=25)	34% (n=17)	66% (n=33)

Материально-техническое и кадровое обеспечение лечебно-профилактических учреждений по оказанию неонатологической медицинской помощи детям

Анализ отчетной документации деятельности лечебно-профилактических учреждений по оказанию неонатологической медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями в г. Москве позволил выявить ряд проблем, без решения которых обеспечить качественную медицинскую помощь новорожденным детям с учетом изменяющихся требований достаточно сложно.

В 2010 г. по сравнению с 2000 г. общий коечный фонд для новорожденных детей практически не изменился и составил 3 292 койки, из них для недоношенных – 664 (20%). При этом количество реанимационных коек увеличилось в 2 раза и составило 215 коек в 2010 г. по сравнению с 105 койками в 2000 г., что связано с увеличением контингента детей, родившихся в тяжелом состоянии. Это диктует необходимость совершенствования материально-технической базы и обеспечения высококвалифицированными кадрами.

Анализ данных по кадровому обеспечению ЛПУ неонатологического профиля показал, что в последние годы в г. Москве есть некоторая положительная динамика: в 2010 г. по сравнению с 2000 г. укомплектованность младшим медперсоналом возросла на 26,7%, средним - на 8,9%, врачебным – на 8,5%. Тем не менее дефицит высококвалифицированных медицинских кадров в стационарах сохраняется: в 2010 г. укомплектованность медицинским персоналом отделений новорожденных родильных домов и городских больниц составила врачебным медицинским персоналом 84,7%, средним – 67,4%, младшим – 43,5%. Выявленный дефицит в кадровом обеспечении системы родовспоможения может иметь тенденцию к увеличению, в связи с стратегией департамента здравоохранения г.Москвы по реализации положения по переходу на новые критерии живорожденности, которые потребуют открытия дополнительных коек в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Несмотря на проведенную работу по обеспечению оборудованием системы лечебно-профилактических учреждений по оказанию неонатологической медицинской

помощи детям в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» в 2006-2010 гг., в большинстве учреждений до настоящего времени сохраняется дефицит медицинского оборудования в стационарах для новорожденных детей и его износ более 5 лет.

Анализ сведений, полученных из ЛПУ неонатологического профиля, показал, что от 30,0% до 72,0% оборудования отделений для новорожденных детей имеет износ более пяти лет или устарело (табл. 36).

Таблица 36. Перечень оборудования отделений для новорожденных, имеющего износ более 5 лет в ЛПУ ДЗ г. Москвы в 2010 году

Оборудование	Процент износа
аппараты ИВЛ	51,0
мониторы полифункциональные	32,0
пульсоксиметры	40,0
Кювезы	48,3
реанимационные столики	40,9
кроватки с подогревом	46,9
лампы лучистого тепла	64,7
лампы фототерапии	36,9
инфузионные насосы	42,9
электроотсосы	33,2
Весы	30,3
другое оборудование	23,3

Таким образом, реальная клиническая практика показывает, что в настоящее время далеко не все стационары могут обеспечить адекватную медицинскую помощь новорожденным детям в соответствии с порядком «Оказания неонатологической помощи детям», особенно детям с низкой и ЭНМТ при рождении, что связано с недостаточно полной оснащенностью и высоким уровнем износа оборудования стационаров системы родовспоможения, недоукомплектованностью кадров младшего, среднего и врачебного медицинского персонала, и в первую очередь отделений реанимации и интенсивной терапии. В связи с этим безотлагательно требуется создать условия для реализации внедрения Порядка по оказанию неонатологической помощи детям и пересмотру стандартов помощи новорожденным детям с различными патологическими состояниями, с включением последних научных инновационных результатов с учетом доказательной медицины в виду перехода Российской Федерации на новые критерии живорожденности, что требует оказания высокотехнологичной помощи.

ВЫВОДЫ

1. На фоне увеличения рождаемости за последние 10 лет отмечается статистически значимое снижение показателей перинатальной смертности (с 12,3‰ до 5,87‰), ранней неонатальной смертности (с 4,5‰ до 1,85‰), поздней неонатальной смертности (2,4‰ до 1,07‰) и неонатальной смертности (с 6,96‰ до 3,55‰) в г. Москве.

2. Инфекционная патология в структуре заболеваемости детей на 1-ом месяце жизни в г. Москве в 2010 г. занимает 2-ое место после врожденных пороков развития. Доля инфекционной патологии в структуре причин смерти у детей на 1-ом месяце жизни остается высокой и занимает первое место наравне с врожденными аномалиями и хромосомными нарушениями, несмотря на снижение показателей смертности у детей на 1-ом месяце жизни.

3. Бактериальный сепсис новорожденного характеризуется наличием очагов воспаления, полиорганной недостаточности и признаков системного воспалительного ответа. Среди тестов для диагностики системного воспалительного ответа наибольшей информативностью обладают тесты на прокальцитонин, С-реактивный белок, интерлейкин-8 в сыворотке крови у новорожденных детей различного гестационного возраста, в том числе и у детей с экстремально низкой массой тела.

4. При неонатальных инфекциях наиболее часто выявляются следующие нарушения иммунной системы:

- гипогаммаглобулинемия с концентрацией IgG в сыворотке крови менее 4 г/л наблюдается у 76% [65%; 85%] детей с ранним неонатальным сепсисом,
- стойкая лимфопения $<2{,}0\times10^9$/л была выявляется у 39% [30%; 49%] детей с неонатальными инфекциями,
- низкий показатель индуцированной продукции ИФН-α менее 12 пг/мл определяется у 25% [18%; 33%] детей с осложненным течением неонатального периода и неонатальными инфекциями.

Данные показатели иммунной недостаточности у новорожденных детей с инфекционной патологией ассоциированы с большим количеством очагов инфекции, более высокими показателя летальности и инвалидизации детей.

5. Проведение иммунозаместительной терапии препаратом иммуноглобулина человека для внутривенного введения, обогащенного IgM, детям с ранним неонатальным сепсисом способствует статистически значимой коррекции гипогаммаглобулинемии, меньшим значениям длительности госпитализации в стационаре и более низкому показателю летальности при септическом шоке - 7,1% [0,2%; 34%] против 40% в контрольной группе.

6. Проведение иммуномодулирующей терапии препаратом рекомбинантного интерлейкина-2 человека детям с неонатальными инфекциями, сопровождающимися лимфопенией, статистически значимо ассоциировано с меньшими сроками госпитализации в стационаре и снижением показателем летальности (8% против 20%).

7. Проведение иммунотерапии препаратом рекомбинантного интерферона-α2b человека детям с локализованными неонатальными инфекциями оказывает статистически значимое модулирующее действие на показатели индуцированной продукции ИФН-α,

статистически значимо ассоциировано с меньшей длительностью госпитализации в стационаре и меньшим показателем летальности по сравнению с контрольной группой (4,2% против 17,5%).

8. Неонатальные судороги, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковые кровоизлияния 2-3 степени, тяжелые стадии ретинопатии недоношенных статистически значимо чаще развиваются у недоношенных детей с неонатальными инфекциями при выявлении прямых маркеров цитомегаловируса и/или вируса простого герпеса в спинномозговой жидкости по сравнению с детьми с отрицательными результатами исследования, что в дальнейшем приводит к инвалидизации детей и повышению социально-экономических проблем для семьи и финансовых затрат для государства. Формирование детского церебрального паралича в раннем возрасте статистически значимо чаще отмечалось у тех детей, у которых в неонатальном периоде в спинномозговой жидкости обнаруживали прямые маркеры ЦМВ и/или ВПГ, по сравнению с детьми без таковых (45,5% против 4,5%).

9. Стоимость ведения одного ребенка (прямые затраты) в случае неонатального сепсиса составляет 363 666,2 руб., в случае неонатальных инфекций, сопровождающихся лимфопенией – 382 097 руб. и неонатальных локализованных инфекций – 353 125,7 руб. Стоимость медикаментозной терапии составляет 25-45% от прямых медицинских затрат.

10. Суммарные затраты на ведение глубоконедоношенных детей с неонатальными инфекциями в 1,7-2 раза превышают затраты на ведение детей более 30 недель гестации. Стоимость ведения одного глубоконедоношенного ребенка с неонатальным сепсисом составляет 842 257,28 руб. по сравнению с затратами на ведение одного ребенка с гестационным возрастом более 30 недель, которые составляют 477 523,44 руб.

11. Суммарные потери (прямые и косвенные), связанные с ведением одного ребенка с неонатальными инфекциями, составляют 7 045 265,1 руб., из которых прямые затраты составляют 366 258 руб. и косвенные затраты – 6 679 007 руб., а при экстраполяции полученных данных на субъект Федерации г. Москва суммарный ущерб, явившийся следствием перенесенного сепсиса составит 2 436 764 927 руб.

12. Применение иммуномодулирующих препаратов в составе комплексной терапии неонатальных инфекций приводит к снижению летальности, сокращению длительности пребывания в стационаре и к уменьшению затрат на ведение пациентов в стационаре в случае неонатального сепсиса на 19%, в случае неонатальных инфекций, сопровождающихся лимфопенией, - на 10% и при неонатальных локализованных инфекциях - на 20%.

13. Предотвращенный ущерб от неонатальных инфекций (прямые и косвенные затраты) при включении в комплексную терапию неонатального сепсиса препарата Пентаглобин® составляет 6 755 850 рублей, препарата Ронколейкин® в комплексную терапию неонатальных инфекций с лимфопенией - 2 436 406 руб. и препарата Виферон® в комплексную терапию неонатальных локализованных инфекций – 2 769 872 рублей на одного пациента.

14. В системе родовспоможения г. Москвы на фоне сохранения общего коечного фонда имеет место организация новых отделений реанимации новорожденных и, соответственно, увеличение количества реанимационных коек. В настоящее время лечебно-профилактические учреждения системы родовспоможения не могут в полном объеме обеспечить медицинскую помощь новорожденным детям в соответствии с «Порядком оказания неонатологической помощи детям», особенно детям с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, что связано с недостаточно полной оснащенностью стационаров и недоукомплектованностью кадров.

Практические рекомендации

1. Рекомендовать органам управления здравоохранения внести изменения в систему статистической отчетности лечебно-профилактических учреждений по вопросам патологии перинатального периода с целью объективизации данных по структуре заболеваемости.
2. Рекомендовать Минздравсоцразвития России актуализировать «Стандарт медицинской помощи больным при бактериальном сепсисе новорожденного», оптимизировать стандарты по оказанию медицинской помощи детям с различными заболеваниями неонатального периода
3. Рекомендовать региональным органам управления в рамках программы модернизации субъекта Российской Федерации разработать поэтапный план внедрения «Порядка оказания неонатологической медицинской помощи» и стандартов по оказанию медицинской помощи новорожденным детям.
4. Рекомендовать руководителям лечебно-профилактических учреждений использовать результаты клинико-экономического анализа для повышения эффективности расходования бюджетных средств в стационарах.
5. Рекомендовать использование тестов на прокальцитонин, интерлейкин-8 и С-реактивный белок как информативные маркеры системного воспалительного ответа при диагностике неонатального сепсиса.
6. Рекомендовать исследование абсолютного количества лимфоцитов, нейтрофилов и концентрации IgG в сыворотке крови с целью диагностики иммунной недостаточности при неонатальных инфекциях.
7. При подозрении на неонатальные инфекции смешанной вирусно-бактериальной этиологии при отрицательных результатах метода ПЦР необходимо применение быстрого культурального метода для выявления прямых маркеров инфекционно активных вирусов простого герпеса и цитомегалии.
8. С целью повышения эффективности лечения неонатального сепсиса и купирования гипогаммаглобулинемии (IgG<4 г/л) у недоношенных детей показано проведение иммунозаместительной терапии препаратом иммуноглобулина человека для внутривенного введения, обогащенного IgM (Пентаглобин®) из расчета 5 мл/кг массы тела в сутки ежедневно в течение 3-х дней.
9. При выявлении абсолютной лимфопении (менее 2×10^9/л) у детей с неонатальными инфекциями показано назначение рекомбинантного интерлейкина-2 человека

(Ронколейкин®) в дозе 50000-100000 МЕ/кг массы тела 1 раз в сутки двукратно с интервалом 48-72 часа.

10. С целью коррекции выработки эндогенного интерферона- α2b (ИФНα<12 пг/мл) у детей с неонатальными инфекциями рекомендовано включение в состав комплексной терапии препарата рекомбинантного интерферона-α2b человека (Виферон®) в дозе 150000 МЕ ректально каждые 12 часов в течение 7 дней.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Дегтярёва М.В., **Солдатова И.Г.** Иммунокоррекция в интенсивной терапии гнойно-септических заболеваний у новорождённых» // Методические рекомендации «Хирургия новорождённых. Диагностика и интенсивная терапия». Под редакцией Т.В.Красовской, Т.Н.Кобзевой. Москва, «МОКЕЕВ-издатель». **2003**. - Стр.74-80.
2. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., **Солдатова И.Г.,** Кыштымов М.В., Худолеева Е.Б. Применение препарата рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 – ронколейкина в комплексной терапии неонатального сепсиса. // Тезисы докладов. В сборнике материалов V-ого Российского Форума «Мать и дитя». Москва, 6-10 октября **2003** года. Стр.517-518.
3. **Солдатова И.Г.,** Малиновская В.В., Попова И.Д., Булгакова Н.Т., Дегтярева М.В. Применение препарата Виферон-1 в комплексной терапии неонатальных бактериальных инфекций. // Тезисы докладов. В сборнике материалов V-ого Российского Форума «Мать и дитя». Москва, 6-10 октября **2003** года. Стр.552-554.
4. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., **Солдатова И.Г.**, Симбирцев А.С., Котов А.Ю. Цитокиновый статус новорожденных детей, перенесших перинатальную гипоксию. // Материалы 2-ого Российского Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». Москва, 15-17 октября 2003 года. **2003**. Стр.188.
5. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., **Солдатова И.Г.**, Крылова Е.М. Применение Ронколейкина в комплексной терапии неонатального сепсиса. // Тезисы Объединенного иммунологического форума, 31 мая – 4 июня 2004 года, г.Екатеринбург. **2004**
6. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., **Солдатова И.Г.**, Ашиткова Н.В. Иммунокоррекция в комплексной терапии неонатальных бактериальных инфекций. // Тезисы симпозиума «Инфекционные осложнения в реаниматологии (этиология, патогенез, патологическая анатомия), ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, г.Москва, 18 октября 2004 года. **2004**, с.8-12.
7. **Солдатова И.Г.,** Ашиткова Н.В., Булгакова Н.Т., Попова И.Д., Худолеева Е.Б., Кыштымов М.В., Дегтярева М.В. Применение интерферона-α2b в комплексной терапии неонатальных бактериальных инфекций. // «Вопросы практической педиатрии». **2006**. Том 1, №1. Стр.39-42.
8. Ашиткова Н.В., **Солдатова И.Г.,** Панкова А.Г., Дегтярева М.В. Распространенность лимфопении у новорожденных детей с осложненным течением неонатального периода. // «Вопросы практической педиатрии», **2006**, - Том 1, №4, стр.9.
9. Бирюкова Т.В., Ашиткова Н.В., **Солдатова И.Г.**, Бабак О.А, Воронцова Ю.Н., Продеус А.П., Котов А.Ю, Симбирцев А.С., Дегтярева М.В. Особенности диагностики системной воспалительной реакции при бактериальных инфекциях у новорожденных детей различного гестационного возраста. // «Вопросы практической педиатрии», **2006**. - Том 1, №4, стр.14.

10. **Солдатова И.Г.**, Бирюкова Т.В, Воронцова Ю.Н., Бабак О.А, Милева О.И., Продеус А.П., Володин Н.Н, Дегтярева М.В. Динамика уровня прокальцитонина в сыворотке крови у детей при раннем неонатальном сепсисе. // «Вопросы практической педиатрии», **2006**. - Том 1, №4, стр.15.
11. **Солдатова И.Г.**, Ашиткова Н.В., Бирюкова Т.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С., Дегтярева М.В. Роль показателей цитокинового профиля в ранней диагностике неонатальных инфекций. // «Вопросы практической педиатрии», **2006**. - Том 1, №4, стр.58.
12. **Солдатова И.Г.**, Ашиткова Н.В., Булгакова Н.Т, Попова И.Д., Худолеева Е.Б., Кыштымов М.В., Эверстова Т.Н., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. Эффективность препарата Виферон-1 в комплексной терапии неонатальных бактериальных инфекций. // «Вопросы практической педиатрии», **2006**. - Том 1, №4, стр.59.
13. Бирюкова Т.В., **Солдатова И.Г.**, Бабак О.А., Милева О.И., Воронцова Ю.Н., Боровкова Н.Б., Климанов И.А., Дегтярева М.В. Диагностическая информативность уровня прокальцитонина в сыворотке крови новорожденных при раннем неонатальном сепсисе. // «Вопросы практической педиатрии», **2007**. - Том 2, №3, стр.5-11.
14. **Солдатова И.Г.**, Гетия Е.Г., Ашиткова Н.В., Бирюкова Т.В., Булгакова Н.Т., Попова И.Д., Худолеева Е.Б., Кыштымов М.В., Эверстова Т.Н., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. Клиническая эффективность препарата Виферон-1 в комплексной терапии бактериальных пневмоний у новорожденных детей различного гестационного возраста. // «Педиатрия». Журнал имени Г.Н.Сперанского. **2007**. - Том 86, №4, с.105-111.
15. Бирюкова Т.В., **Солдатова И.Г.**, Володин Н.Н., Милева О.И., Продеус А.П., Галеева Е.В., Давыдова Н.В., Боровкова Н.Б., Климанов И.А., Котов А.Ю., Симбирцев А.С., Дегтярева М.В. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина-8 и С-реактивного белка в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе. // «Педиатрия». Журнал имени Г.Н.Сперанского. **2007**. - Том 86, №4, с.43-50.
16. **Солдатова И.Г.**, Дегтярева М.В. Болезни иммунной системы. Онтогенетические особенности иммунной системы у новорожденных. Первичные иммунодефициты. Принципы иммунотерапии в неонатологии». // «НЕОНАТОЛОГИЯ: Национальное руководство». 2007. Глава 37. Стр.631-655.
17. **Солдатова И.Г.**, Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Дегтярева М.В. Сепсис новорожденных. // «НЕОНАТОЛОГИЯ: Национальное руководство». **2007**. Глава 39. Стр. 673-688.
18. Ашиткова Н.В., Володин Н.Н., **Солдатова И.Г.**, Дегтярева М.В. «Оценка клинической эффективности Ронколейкина при тяжелых инфекционных заболеваниях у новорожденных детей». // Региональный специализированный информационно-аналитический журнал «Ремедиум Приволжье», **2009**, №10 (80): стр. 33-34
19. Володин Н.Н., **Солдатова И.Г.**, Ашиткова Н.В., Дегтярева М.В. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в неонатологии. // Пособие для врачей. **2008**. – 20 стр.
20. Бирюкова Т. В., Володин Н.Н., **Солдатова И.Г.**, Воронцова Ю.Н., Бабак О.А., Милева О.И., Продеус А.П., Галеева Е.В., Давыдова Н. В., Боровкова Н.Б., Климанов И.А., Дегтярева М.В. Клинико-лабораторные особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста: оценка эффективности иммунозаместительной терапии Пентаглобином. // «Педиатрия». Журнал имени Г.Н.Сперанского. **2008**. Том 87, №1. – Стр.32-40.
21. Ашиткова Н.В., Дегтярева М.В., Володин Н.Н., **Солдатова И.Г.**, Бирюкова Т.В., Беляева И.Д., Эверстова Т.Н., Кыштымов М.В., Милева О.И., Мумрикова М.А. Диагностическое и

прогностическое значение лимфопенических состояний у новорожденных детей с осложненным течением неонатального периода. // «Педиатрия». Журнал имени Г.Н.Сперанского. **2008.** Том 87, №1. – Стр.49-54.

22. Павлова М.В., Федорова Н.Е., Гаджиева З.С., Адиева А.А., Евсегнеева Ж.В., Щербо С.Н., Гетия Е.Г., **Солдатова И.Г.**, Володин Н.Н., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., Кущ А.А., Дегтярева М.В. Алгоритм лабораторной диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей и влияние терапии Виферoном на течение внутриутробных инфекций. // «Педиатрия». Журнал имени Г.Н.Сперанского. **2009**. Том 87, №2. – Стр.55-62.
23. Кущ А.А., Малиновская В.В., **Солдатова И.Г.**, Климова Р.Р., Адиева А.А., Серова Е.В., Гетия Е.Г., Цибизов А.С., Гаджиева З.С., Дегтярева М.В. Эффективность лечения рекомбинантным интерфероном-α2 (Виферoном®) недоношенных детей с тяжелыми внутриутробными инфекциями. // Детские инфекции. **2009**. №3. – Стр.40-44.
24. Гетия Е.Г., **Солдатова И.Г.**, Володин Н.Н., Бабак О.А., Павлова М.В., Федорова Н.Е., Гаджиева З.С., Адиева А.А., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., Кущ А.А., Дегтярева М.В. Динамика маркеров цитомегаловирусной инфекции у пациентов отделений реанимации недоношенных детей на первом году жизни и влияние терапии виферoном на исход внутриутробной инфекции. // Российский журнал кожных и венерических болезней. **2010**. - №1, стр.23-28.
25. **Солдатова И.Г.**, Володин Н.Н., Дегтярева М.В. «Принципы оценки иммунного статуса и иммунокоррекции у новорожденных детей». // Лекции по педиатрии. Иммунология. **2010**, Том 9. С.106-127.
26. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Шабалов Н.П., **Солдатова И.Г.**, Румянцев А.Г., Дегтярева М.В. «Сепсис в неонатологии» // Глава в книге «Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство» под редакцией В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, **2010**, с.257-286.
27. Гетия Е.Г., Панкратьева Л.Л., **Солдатова И.Г.**, Малиновская В.В., Паршина О.В., Гусева Т.С., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. Влияние препарата рекомбинантного интерферона α-2b человека (Виферон®) на интерфероновый статус недоношенных детей с осложненным течением неонатального периода. // «Вопросы практической педиатрии». **2010**. Том 5, с.14.
28. Авксентьева М.В., Антонова Н.В., Арутюнов Г.П., Власов В.В., Деркач Е.В., Зорин Н.А., Зырянов С.К., Ивахненко О.И., Кирпичникова Н.В., Колбин А.С., Крысанов А.С., Лапочкин О.Л., Максимкина Е.А., Маргиева А.В., Мешковский А.П., Омельяновский В.В., Проценко М.В., Реброва О.Ю., Сабанов А.В., **Солдатова И.Г.**, Сура М.В. Положение «Порядок проведения клинической и экономической экспертизы при формировании проектов перечней лекарственных препаратов, отпуск которых финансируется за счет бюджета здравоохранения. Критерии принятия решений» (Проект). НИИ КЭЭФ РГМУ, Москва. **2010,** 24 страницы.
29. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., **Солдатова И.Г.**, Сура М.В., Зорин Н.А., Крысанов А.С. Клиническая и экономическая экспертиза при формировании перечней лекарственных средств. Журнал «Медицинские технологии. Оценка и выбор» ISSN 2219-0678. **2010**. - №1, стр. 28-31.
30. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., **Солдатова И.Г.**, Ашиткова Н.В. Особенности иммунных нарушений при инфекционных заболеваниях у новорожденных различного гестационного

возраста и способы иммунокоррекции. // Материалы научно-практической конференции «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях». **2011**. -Стр. 61-73.

31. Дегтярева М.В., **Солдатова И.Г.** Детские болезни (учебник под редакцией Н.Н.Володина, Ю.Г.Мухиной). // Том 1, «Неонатология». Глава 11. «Сепсис новорожденных». М., издательство «Династия», 2011. Стр.228-243.
32. **Солдатова И.Г.**, Мойсяк Г.Ю. Совершенствование нормативно-правовой базы в условиях модернизации системы здравоохранения. Журнал «Медицинские технологии. Оценка и выбор» ISSN 2219-0678. – **2011**. №1 (3), стр. 67-73.
33. Дегтярева М.В., **Солдатова И.Г.**, Володин Н.Н. Диагностика иммунной недостаточности при неонатальных инфекциях, тактика ведения. // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине и VI ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины, 16-18 июня **2011** г. Стр. 12-15.
34. Гетия Е.Г., Панкратьева Л.Л., **Солдатова И.Г.**, Дуленков А.Б., Дегтярева М.В., Володин Н.Н. Клинико-лабораторные характеристики новорожденных детей различного гестационного возраста с наличием прямых маркеров герпесвирусных инфекций в спинномозговой жидкости. // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине и VI ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины, 16-18 июня **2011** года. Стр.70.
35. Панкратьева Л.Л., Мухин В.Е., Воронцова Ю.Н., Бабак О.А., Милева О.И., Быковская С.Н., **Солдатова И.Г.**, Володин Н.Н., Дегтярева М.В. Роль Т-регуляторных $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ лимфоцитов в поддержании иммунного гомеостаза у новорожденных детей различного гестационного возраста с осложненным течением неонатального периода. // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине и VI ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины, 16-18 июня **2011** года. Стр.127.
36. Панкратьева Л.Л., Мухин В.Е., Обидина А.А., Кураксина О.А., Быковская С.Н., Дуленков А.Б., **Солдатова И.Г.**, Володин Н.Н., Дегтярева М.В. Динамика Т-регуляторных $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ лимфоцитов у новорожденных детей различного гестационного возраста на первом месяце жизни. // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине и VI ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины, 16-18 июня **2011**. Стр.128.
37. Климова Р.Р., Малиновская В.В., Гусева Т.С., Паршина О.В., Гетия Е.Г., Дегтярева М.В., **Солдатова И.Г.**, Володин Н.Н., Гаджиева З.С., Цибизов А.С., Кущ А.А. Влияние герпесвирусных инфекций на уровень провоспалительных цитокинов у недоношенных новорожденных детей. // Вопросы вирусологии. - **2011**. – Т.56, №4. - С.23-26.
38. Омельяновский В.В., Фролов М.Ю., **Солдатова И.Г.** Этапы развития системы доступа новых лекарственных препаратов и медицинских технологий. Журнал «Медицинские технологии. Оценка и выбор» ISSN 2219-0678. **2011**. - №2 (4), стр. 64-69.
39. Гетия Е.Г., **Солдатова И.Г.**, Панкратьева Л.Л., Реброва О.Ю., Климова Р.Р., Кущ А.А., Выжлова Е.Н., Гусева Т.С., Паршина О.В., Малиновская В.В., Дегтярева М.В. Клинико-иммунологические особенности неонатального периода у детей различного гестационного возраста с наличием прямых маркеров герпесвирусных инфекций в спинномозговой жидкости. // «Вопросы практической педиатрии». - **2011**. - Том 6, №4, с.22-27.
40. **Солдатова И.Г.**, Гетия Е.Г., Панкратьева Л.Л., Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Кущ А.А., Выжлова Е.Н., Гусева Т.С., Паршина О.В., Дегтярева М.В.. Оценка клинико-экономической эффективности препарата рекомбинантного интерферона α2b человека -

Виферон® в комплексной терапии тяжелых неонатальных инфекций. // «Педиатрия». Журнал имени Г.Н.Сперанского. **2011**. Том 90, №5. – Стр.67-76.

41. **Soldatova I.G.**, Volodin N.N., Malinovskaya V.V., Vizhlova E.N., Degtyareva M.V. Effect of human recombinant interferon-alpha-2b (Viferon) in treatment of severe bacterial infections in neonates. // The Journal of Immunology., Apr. – **2007**. - 178 : B32.
42. Малиновська В.В., Гусєва Т.С., Паршина О.В., Гаджиєва З.С., Павлова М.В., Клімова Р.Р., Адієва А.А., Володін М.М., Гетія К.Г., **Солдатова І.Г.**, Кущ А.О., Дегтярева М.В. Інтерфероновий статус недоношених новонароджених дітей з клінічними ознаками внутрішньоутробної інфекції та його корекція препаратом віферон. // Журнал «Педіатрия, акушерство та гінекология». – **2009**. - Том 71, №4. – Стр.39-44.
43. **Soldatova I.G.**, Getya E.G., Volodin N.N., Vardanyan N.V., Vyzhlova E.N., Malinovskaya V.V., Guseva T.S., Parshina O.V., Klimova R.R., Kushch A.A., Degtyareva M.V. Efficacy of human recombinant interferon-α2b (VIFERON®) in treatment of neonatal bacterial and viral infections. "Translating Science into Health: Cytokines in Cancer and Infectious Diseases" // 7th Joint Conference of the International Cytokine Society and the International Society for Interferon and Cytokine Research, Montreal, Quebec, Canada. – **2010**. - Vol.23, supplement 1, p.403.
44. **Soldatova I.G.**, Volodin N.N., Getiya E.G., Malinovskaya V.V., Adiyeva A.A., Klimova R.R., Kushch A.A., Degtyareva M.V. Prevalence of CMV-markers in premature neonates and efficacy of human recombinant interferon-α2b (VIFERON®) in treatment of neonatal infections. 27th Annual Meeting of the European Society For Paediatric Infectious Diseases – ESPID – Brussels. **2009**
45. Pankratyeva L.L., Biryukova T.V., **Soldatova I.G.**, Volodin N.N., Degtyareva M.V. Influence of antenatal dexamethasone therapy on systemic inflammatory response intensity in early onset neonatal sepsis. // The Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine. – **2010**. - Vol.23, supplement 1, p.353.
46. Malinovskaya V.V., Parshina O.V., Guseva T.S., Klimova R.R., Getiya E.G., Gadzhieva Z.S., Tsibizov A.S., **Soldatova I.G.**, Volodin N.N., Kushch A.A., Degtyareva M.V. Analysis of proinflammatory cytokines in preterm neuwborns with markers of herpes simplex virus (HSV) and / or cytomegalovirus (CMV) infections. // The Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine. – **2010**. - Vol.23, supplement 1, p.609.

Список использованных сокращений

БКМ - быстрый культуральный метод
БЛД - бронхолегочная дисплазия
БТ - базисная терапия
ВВП - валовый внутренний продукт
ВПГ - вирус простого герпеса
ВУИ - внутриутробная инфекция
ГВ - гестационный возраст
ГВИ - герпесвирусные инфекции
ДЦП - детский церебральный паралич
ИА - индекс авидности
ИВЛ - искусственная вентиляция легких
ИЛ - интерлейкин
ИФА - иммуноферментный анализ
ИФН-α - интерферон – α
ИФН-γ - интерферон – γ
ЛПУ - лечебно-профилактические учреждения
Me - медиана
НЭК - некротизирующий энтероколит
ОРИТН - отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОПН - отделение патологии новорожденных и недоношенных детей
ПВЛ - перивентрикулярная лейкомаляция
ПКТ - прокальцитонин
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РН - ретинопатия недоношенных
СВО - системный воспалительный ответ
СМЖ - спинномозговая жидкость
ТКФ - точный двухсторонний критерий Фишера
ЦМВ - цитомегаловирус
ЦНС - ЦНС
ФЛЕЧ - фибробласты легкого эмбриона человека
ФНО-α - фактор некроза опухоли- альфа
ЭНМТ - экстремально низкая масса тела
СРБ - С-реактивный белок
CI - confidential interval (доверительный интервал, ДИ)
K-W test -непараметрический тест Крускала-Уолиса
LQ - нижний квартиль
NNH - number needed to harm (количество пациентов, которых надо подвергнуть действию фактора риска для получения одного неблагоприятного исхода)
NNT - number needed to treat (количество пациентов, которых надо пролечить для предотвращения одного летального исхода или осложнения)
OR - odds ratio (отношение шансов)
RR - relative risk (относительный риск)
UQ - верхний квартиль
U-test - непараметрический тест Манна-Уитни
W-test - непараметрический тест Вилкоксона

Заказ № 98-р/11/2011 Подписано в печать 18.11.2011 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 3

ООО "Цифровичок", тел. (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; e-mail:info@cfr.ru