

ПЕРЦЕВА ВИКТОРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ НА
РЕАЛИЗАЦИЮ ГОСПИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ
С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА В
ОТДЕЛЕНИИ НЕОНАТАЛЬНОЙ РЕАНИМАЦИИ**

14. 01. 08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2014

Работа выполнена на Курсе неонатологии кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М.Ф. Владимирского» министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: Захарова Нина Ивановна

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Кешишян Елена Соломоновна

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра коррекции развития детей раннего возраста Федерального государственного бюджетного учреждения "Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дегтярев Дмитрий Николаевич

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2014 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 212.203.35 при Российском университете дружбы народов (117198, г.Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, корпус 2)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6)

Автореферат размещен на сайте www.rudn.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2014 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.203.35

кандидат медицинских наук, доцент

Любовь Витальевна Пушко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Несмотря на успехи, достигнутые в перинатологии, частота преждевременных родов не имеет тенденции к снижению, составляет в развитых странах 5–9% (Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А, Бутко Т.М. 2008; Айламазян Э.К., Евсюкова И.И., 2011). Недоношенные регистрируются в 55%-65% от числа умерших на первом году жизни. В основном это дети с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) (Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., 2008; Байбарина Е.Н. Сорокина З.Х., 2011).

Последнее десятилетие в России характеризуется внедрением современных принципов реанимационной помощи, в том числе, респираторной поддержки и основного ухода, способствующих увеличению выживаемости и снижению частоты инвалидизирующих расстройств (Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Байбарина Е.Н., 2008; Сухих Г.Т, Вертолепова Н.В., 2011). В тоже время, инфекционно-воспалительные заболевания, связанные с оказанием медицинской помощи (госпитальные инфекции), являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Этому способствуют применение техногенных манипуляций в лечении, вскармливании и уходе, необходимость в длительном пребывании в отделениях реанимации и интенсивной терапии и патологии новорожденных и недоношенных детей (Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2005; Абаев Ю.К., 2006; Александрович Ю.С., Гордеева В.И., 2010).

В основе развития инфекционных заболеваний лежит относительная незрелость всех звеньев иммунной системы недоношенных новорожденных (Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В., 2007; Щеплягина Л.А. Круглова И.В.. 2009; Шумилов П.В., Ипатова М.Г., Мухина Ю.Г., 2010). Гуморальные факторы защиты недоношенного ребенка в основном представлены материнскими антителами. Наибольшее поступление иммуноглобулина G через плаценту происходит после 34 недели гестации. Иммуноглобулины классов А и М в организме недоношенного практически отсутствуют (Вельтищев Е.Ю., 1993; Белоусова Т.В., 2010). В качестве противoinфекционной защиты возрастает роль фило- и онтогенетически более ранних неспецифических факторов защиты, в первую очередь, системы интерферона, который играет важную роль в формировании иммунитета (Кешишян Е.С., Малиновская В.В., 2006; Белоусова Т.В., 2010).

Нарушения формирования иммунной системы у недоношенных новорожденных в условиях стационара обусловлено избыточной антигенной стимуляцией инфекционными агентами и другими чужеродными антигенами. Высокий уровень развития у недоношенных

в отделении реанимации и интенсивной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи (ГИВЗ), обуславливает необходимость разработки новых комплексных методик профилактики.

Цель исследования: Оценить эффективность методов профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи, недоношенным новорожденным с очень низкой и экстремально низкой массой тела в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей.

Задачи исследования:

1. Выявить наиболее значимые перинатальные факторы риска рождения недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела.
2. Представить клиническую характеристику и основные заболевания у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.
3. Изучить состояние гуморального иммунитета путем определения содержания иммуноглобулинов А, М, G и интерферон-гамма у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Оценить роль перинатальных факторов риска в становлении иммунитета у этих детей.
4. Изучить влияние современных здоровьесберегающих технологий на уровень инфекционно - воспалительных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи, у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных.
5. Оценить эффективность комбинированного иммунобиологического препарата в комплексной профилактике и лечении госпитальных инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Научная новизна

Особенностью локального иммунитета пищеварительного тракта недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела являлся низкий синтез собственных секреторных иммуноглобулинов. Впервые установлено, что локальный иммунитет у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела представлен сывороточными иммуноглобулинами А и G, проникающими из кровотока, вероятно, вследствие повышенной проницаемости и незрелости сосудов кишечника.

В отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных применение здоровьесберегающих технологий (противоэпидемиологические мероприятия, инфекционный контроль, современные принципы первичной реанимации в родильном зале и основного ухода, свободное по времени присутствие родителей в отделении реанимации и интенсивной терапии), позволили снизить в 2,5 раза инфекционно-воспалительные

заболевания, связанные с оказанием медицинской помощи, и в 1,5-2 раза - частоту выделения циркулирующих госпитальных штаммов микроорганизмов из локусов детей.

Комбинированный иммунобиологический препарат, содержащий 500 000 МЕ рекомбинантного альфа-2 интерферона и 60 мг комплексного иммуноглобулинового препарата (КИБП), применяемый в комплексе здоровьесберегающих технологий, способствовал снижению частоты и тяжести госпитальных инфекционно-воспалительных заболеваний. Повышал у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела концентрацию в копрофилтратх секреторного иммуноглобулина А (sIgA), снижал сывороточные иммуноглобулины А и G, оказывал иммуномодулирующее действие на уровень интерферон-гамма в крови.

Практическая значимость

Комплекс современных здоровьесберегающих технологий, применяемый у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, снижал частоту и тяжесть инфекционно-воспалительных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи, сокращал продолжительность респираторной и антибактериальной терапии, сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также общей госпитализации ребенка в стационаре.

Разработанные схемы применения комбинированного иммунобиологического препарата у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела являются эффективными для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Недоношенные с экстремально низкой массой тела, по сравнению с детьми с очень низкой массой тела, рождаются в более тяжелом состоянии, чаще нуждаются в проведении реанимационных мероприятий, антибактериальной и респираторной терапии, продолжительном лечении в условиях реанимации и интенсивной терапии. Иммунный статус недоношенных с экстремально низкой массой тела при рождении характеризуется критически низкими значениями IgG в сыворотке крови, следовыми концентрациями секреторного иммуноглобулина А и высоким уровнем сывороточных иммуноглобулинов в кишечнике. Это приводит к развитию инфекционно-воспалительных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи (62.5%) и рецидивам госпитальных инфекционно-воспалительных заболеваний к концу первого месяца жизни.

2. Использование здоровьесберегающих технологий в отделении реанимации и интенсивной терапии приводит к снижению в 1.5 - 2 раза частоты выделения всех циркулирующих госпитальных штаммов микроорганизмов и снижению инфекционно-

воспалительных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи в 2.5 раза. Комплекс здоровьесберегающих технологий у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой приводит к сокращению длительности клинических проявлений госпитальных инфекционно-воспалительных заболеваний, антибактериальной, респираторной и иммунозаместительной терапии, и предупреждению повторных госпитальных инфекций. Применение в комплексной терапии комбинированного иммунобиологического препарата, содержащего 500 000 МЕ рекомбинантного альфа-2 интерферона и 60 мг комплексного иммуноглобулинового препарата, способствуют формированию иммунологической защиты слизистых оболочек кишечника (увеличению в 4-6 раз концентрации секреторного IgA, снижению сывороточных иммуноглобулинов в копрофильтратах) и увеличению выработки ИФН-у в крови.

Внедрение в практику

В неонатальных отделениях целесообразно внедрять у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела разработанные протоколы санитарно-противоэпидемиологических мероприятий, современных принципов ухода и оказания медицинской помощи, применения комплексного иммунобиологического препарата.

Результаты исследования используются в практической работе неонатальных отделений ГБУЗ МО «МОПЦ», МОНИИАГ, отделениях реанимации и интенсивной терапии 25 родильного дома (г. Москва) и МБУЗ «МГКБ» (г. Мытищи), ДГБ г. Подольск, в отделении выхаживания недоношенных МБУЗ Городская больница №1 (г. Королев). Материалы диссертации включены в учебный план курса неонатологии при кафедре акушерства и гинекологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Апробация работы

Результаты работы доложены на Научно-практической конференции XIV Всероссийского научного Форума имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (г. Санкт-Петербург, 2011г), конференции X Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (г. Москва, 2011г), II Всероссийской конференции с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (г. Москва, 2012г), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Современная эпидемиология: достижения и перспективы" (г. Нижний Новгород, 2012г).

Апробация диссертации состоялась на кафедре педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского (16.05.2013г).

Личное участие диссертанта

Автор принимала непосредственное участие в работе, как на этапе постановки цели и

задач, разработке методических подходов и их выполнении, проведения исследований, клиническом ведении недоношенных в отделении реанимации, обработке, анализе и обобщении полученных данных.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 7 научных статей (6 – в изданиях, рецензируемых ВАК).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, двух глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы.

Работа изложена на 140 страницах машинописного текста, содержит 27 таблиц и 19 рисунков. Указатель литературы включает 185 работ, из них 106 на русском и 79 на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследований

Работа выполнена в ГБУЗ «Московский областной перинатальный центр» (главный врач - д.м.н., проф. О.Ф. Серова) в отделении реанимации и интенсивной терапии (заведующая отделением - к.м.н. Л. В. Малютина) и отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (заведующая отделением - З. М. Тарасова). Иммунологические исследования выполнены в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского (директор - академик РАМН Алешкин В.А) и в Медико-Генетическом Научном Центре РАМН (директор - академик РАМН Иванов В.И.). Микробиологические методы исследования выполнены в НПФ "ЛИТЕХ" на базе НИИ физико-химической медицины МЗ РФ (директор - академик РАМН профессор Ю.М.Лопухин). Результаты иммунологических исследований консультированы д.м.н., профессором Л.А. Щеплягиной.

Исследование одобрено Этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

В соответствии с целью и задачами поставленными в работе сформированы 3 этапа исследования.

На первом этапе, для выявления перинатальных факторов риска рождения, сравнительной характеристики течения неонатального периода и состояния гуморального иммунитета, проведено наблюдение и обследование 65 недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии из родового блока. Пациенты были разделены на 2 группы: в I группу вошли 49 недоношенных с очень низкой массой тела. II группа - 16 недоношенных с экстремально

низкой массой тела. Из исследования исключались недоношенные с признаками внутриутробных инфекционно-воспалительных заболеваний.

На втором этапе оценивалась эффективность комплекса современных здоровьесберегающих технологий путем анализа течения инфекционно-воспалительных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи, и включающее изучение микрофлоры локусов недоношенных, находящихся на лечении и выхаживании в отделениях реанимации и интенсивной терапии и патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ МО МОПЦ в 2008г (до внедрения комплекса современных здоровьесберегающих технологий) и в 2011г (после его внедрения). В исследование были включены 115 недоношенных в 2008 году и 97 недоношенных в 2011 году.

На третьем этапе изучена клинико-иммунологическая эффективность применения комбинированного иммунобиологического препарата, содержащего 500 000 МЕ рекомбинантного альфа-2 интерферона и 60 мг иммуноглобулинового препарата в комплексе здоровьесберегающих технологий у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Сформированы 3 группы исследования.

В группе А (25 детей) комбинированный иммунобиологический препарат применялся с первых суток жизни по ½ суппозитория один раз в день (250 МЕ) в течение 14 дней.

В группе В (20 детей) - после первого курса антибактериальной терапии или при клиническом ухудшении.

Группу сравнения (группа С) составили 20 недоношенных, получавших стандартную терапию.

Комплекс здоровьесберегающих технологий включал в себя: первичную реанимационную помощь новорожденным в родильном зале, современные методы респираторной терапии, базовый и развивающий уход, противоэпидемиологические мероприятия, микробиологический мониторинг, свободное по времени пребывания родителей в отделении реанимации и интенсивной терапии, активное участие семьи в уходе и вскармливании недоношенных.

Первичная реанимационная помощь в родильном зале заключалась в специальной подготовке персонала и родильного зала к появлению ребенка, обеспечении тепловой защиты и непрерывного мониторинга витальных функций, современных методов респираторной поддержки с использованием воздуха и минимальной концентрации кислорода, введении сурфактанта и применении не инвазивной искусственной вентиляции легких. Базовый уход включал раннее начало энтерального «трофического» питания грудным молоком матери и контроль ежедневной прибавки в весе, тепловую защиту (выхаживание в кувезах с контролем температуры тела и влажности), особый уход за кожей,

развивающий уход, создание наиболее комфортного положения, имитирующего «позу эмбриона», исключение влияния боли, шума и яркого света. Правила обработки рук персонала, использование перчаток и индивидуального антисептика при манипуляциях и осмотре детей, применение одноразовых расходных материалов, закрытых систем для санации трахеобронхиального дерева, бактериальных фильтров при проведении инфузионной терапии, а также приготовление растворов для внутривенного введения и парентерального питания в стерильных условиях, в специально оборудованных комнатах с вытяжным шкафом относились к противоэпидемиологическим мероприятиям. Микробиологический мониторинг проводился путем изучения микрофлоры на основании забора крови, содержимого желудка, зева, кишечника и мочевых путей и других локусов (пупочной ранки, конъюнктивы глаз) при поступлении ребенка в отделение и еженедельным контролем в динамике лечения.

Методы исследования

Клинические. Анализ соматического и гинекологического анамнеза матерей, особенностей течения беременности и родов, наблюдение и стандартное клиническое обследование недоношенных (оценка состояния по шкалам Апгар, Боллард, Сильвермана), лабораторные (определение КОС и электролитного состава крови, гемограммы, биохимического анализа крови), инструментальные методы диагностики (ультразвуковое исследование головного мозга, рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, ЭКГ, эхокардиографию), консультации врачей-специалистов - невролога, офтальмолога, нейрохирурга, окулиста и других специалистов по показаниям.

Бактериологические исследования у детей проводили в первые сутки жизни и в динамике на фоне лечения. Изучение микробного пейзажа включало в себя определение количественного, качественного и видового состава микрофлоры отделяемого из уха, зева, крови, мочи, пупочной ранки, кишечника и пупочного катетера, верхних дыхательных путей и интубационной трубки. Микробную колонизацию оценивали по частоте выделения симбионтов и по интенсивности – десятичному логарифму от среднего числа микроорганизмов (Ig КОЕ), выделенных из исследуемого материала. Идентификацию выделенных из биологических сред аэробных и анаэробных микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим признакам с использованием тест-систем фирмы Плива-Лахема, (Чехия) согласно определителю Берджи (1997г).

Иммунологические исследования включали определение сывороточных и секреторных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, sIgA) по методике радиальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини (1965). Количественное определение гамма-

интерферона в сыворотке крови и копрофильтрах проводилось методом трехфазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем ООО «Цитокин», Санкт-Петербург с учетом рекомендаций производителя.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась стандартными методами вариационной статистики с использованием программ Statistica v. 7.0 (StatSoft, США, 2001) и Biostat. Расчеты выполнены в соответствии с рекомендациями Ребровой О.Ю. (2002) по обработке численных результатов в медицине. На первом этапе была произведена описательная статистика. В ходе которой определялись средние величины исследуемых показателей (M), стандартная ошибка средних показателей (m), проверялось соответствие изучаемых данных нормальному распределению по критерию Колмогорова – Смирнова. В случае положительного решения для определения значимости статистических различий количественных показателей в сформированных группах применялся t - критерий Стьюдента. При отрицательном использовались непараметрические методы – критерий Манна – Уитни. Для сравнения бинарных данных использовались точный критерий Фишера и χ^2 . Были использованы общепринятые уровни значимости: $p < 0.05$, $p < 0.01$ и $p < 0.001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перинатальные факторы риска рождения недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела

Экстрагенитальные заболевания встречались более чем у 83% женщин, родивших недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ. У половины из них выявлены преимущественно сочетанные заболевания, у трети - изолированные заболевания сердечно-сосудистой системы, без достоверной разницы между группами ($p > 0.05$). Гинекологические заболевания до беременности чаще регистрировались у матерей недоношенных с ЭНМТ (87.5%) по сравнению с ОНМТ (65.3%). Хронические воспалительные заболевания генитального тракта (аднексит, сальпингоофорит, кольпит) встречались у каждой третьей женщины, без достоверной разницы в группах недоношенных с ОНМТ (32.6%) и ЭНМТ (37.5%).

Инфекционно-воспалительные заболевания матерей во время беременности были представлены острым или обострением хронического заболевания урогенитального тракта (цистит, пиелонефрит, аднексит, кольпит), дыхательной системы (тонзиллит, ларингит, бронхит, пневмония) и ОРВИ. Уровень острых инфекционно-воспалительных заболеваний у женщин на протяжении всей беременности (родивших недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ) не превышал 15%.

Возбудители инфекций, передающихся половым путем (ИППП - уреаплазмы, хламидии, микоплазмы), во время беременности определялись в 25% случаев в первой и в 20.4% - во второй группе. Однако, возбудители вирусных инфекций в 4.5 раза чаще

обнаруживали у матерей, родивших недоношенных с ЭНМТ.

Патологическое течение беременности на протяжении трех триместров наблюдалось в 2-4 раза чаще у матерей недоношенных с ЭНМТ ($p < 0.05$). Более чем у половины женщин патология первого триместра была представлена угрозой прерывания, без значимой разницы в группах ($p > 0.05$). Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) и гестоз во втором триместре встречались в три раза чаще у женщин, родивших недоношенных с ЭНМТ (33%, $p < 0.05$). В третьем триместре ФПН была у половины матерей, родивших недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ (44.8% и 50%). Декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность явилась причиной преждевременных родов у 30% беременных женщин.

Таким образом, наши исследования показали, что основными перинатальными факторами риска рождения недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ без признаков внутриутробных инфекций являются высокий уровень экстрагенитальных и гинекологических заболеваний матерей, патологическое течение беременности в виде угрозы прерывания, ФПН и гестоза. Вместе с тем, у матерей недоношенных с ЭНМТ во время беременности в 4.5 раза чаще обнаруживали возбудители вирусных инфекций, в 3 раза чаще – ФПН и гестоз, различной степени тяжести во втором триместре беременности.

Клиническая характеристика недоношенных, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных

Средние показатели гестационного возраста и массы тела при рождении были достоверно ниже у недоношенных с ЭНМТ ($p < 0.01$). Более тяжелое состояние при рождении этих детей, по сравнению с ОНМТ, подтверждалось более низкой оценкой по шкале Апгар и тяжелым респираторным дистресс-синдромом (РДС), поэтому им в 1.7 раз чаще проводили первичные реанимационные мероприятия, в 1.8 раз - с профилактической и в 1.6 раз чаще с лечебной целью применяли сурфактант. Более длительной была антибактериальная и респираторная терапия ($p < 0.05$). Продолжительность пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии и патологии новорожденных у детей с ЭНМТ в 1.5 – 2 раза превышала аналогичные показатели в группе детей с ОНМТ.

Задержка внутриутробного развития определялась с одинаковой частотой у недоношенных с ОНМТ (46.9 %) и ЭНМТ (50%) и была представлена чаще гипопластическим и гипотрофическим вариантом 2 степени.

Признаки перинатального гипоксически-ишемического и геморрагического поражения головного мозга одинаково часто регистрировались в обеих группах ($p > 0.05$). Признаки церебральной ишемии отмечались у половины недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ, у трети – внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 1-2 степени. Тогда как, ВЖК 3-4 степени достоверно чаще регистрировались у недоношенных с ЭНМТ (12.5%, $p < 0.05$).

Мы наблюдали инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ГИВЗ), у 27 недоношенных с ОНМТ (55%) и у 11 - с ЭНМТ (62.5%). ГИВЗ чаще регистрировались на второй неделе выхаживания и лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии и одинаково часто были представлены пневмонией (26.2%) и энтероколитом (30.8%). Это объяснялось длительной респираторной поддержкой, инвазивными манипуляциями и трудностями при вскармливании глубоко недоношенных детей. К концу первого месяца жизни второй подъем ГИВЗ в 4 раза чаще отмечался в группе детей с ЭНМТ (43.7%), чем у недоношенных с ОНМТ (10%).

Таким образом, тяжесть состояния при рождении и высокий уровень заболеваемости недоношенных с ЭНМТ по сравнению с ОНМТ способствуют проведению более продолжительных инвазивных лечебных мероприятий, что определяет более высокий процент возникновения госпитальных ГИВЗ в постнатальном периоде (62.5%) и в 4 раза чаще развитие повторных - после первого месяца жизни.

Состояние гуморального (системного и локального) иммунитета у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела

Исходные показатели гуморального иммунитета на 3-4 сутки жизни характеризовались: отсутствием в крови недоношенных с ЭНМТ IgA, более низким уровнем IgM (0.15 ± 0.04 мг/мл, $p=0.05$) и IgG (2.857 ± 0.2 г/л, $p=0.024$), по сравнению с детьми с ОНМТ. Острые ИВЗ матери и обострение ИППП в третьем триместре беременности являлись фактором высокого уровня в крови недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении сывороточных IgA и IgM и низкого уровня - IgG ($p<0.05$), что могло являться результатом внутриутробной активации иммунитета инфекционными антигенами (Вельтищев Д.Ю., 1996.; Цинзерлинг В.П., Мельникова В.Ф., 2005г; Дегтярева М.В., Солдатова И.Г., 2010г).

Локальный иммунитет пищеварительного тракта у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ представлен преимущественно сывороточными иммуноглобулинами IgG (80.4%-75%), в меньшей степени сывороточным IgA (14.2% - 25%). Секреторный sIgA определялся у 4 детей с ОНМТ и 1 ребенка с ЭНМТ в следовых концентрациях. Наши результаты подтверждают данные И.Б., Куваевой и К.С Ладодо. (1991); Н.А., Торубаровой (2005); Л.А Щеплягиной. (2011) о том, что секреторный иммуноглобулин и другие иммунные белки в кишечнике новорожденного ребенка отсутствуют и появляются к 3-5 суткам жизни после прикладывания в груди. Высокий уровень сывороточных иммуноглобулинов на слизистых оболочках определяет защитную функцию и, вероятно, связан с повышенной проницаемостью сосудистой стенки у глубоко недоношенных новорожденных (Кондратьева Н.И., 2010; Щеплягина Л.А с соавт. 2011г).

Высокий уровень ИФН- γ в сыворотке крови определялся у всех недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ, в средней концентрации 85.9 – 79.5 пкг/мл. Нами выявлено достоверно более высокий уровень ИФН- γ в крови недоношенных, рожденных от матерей с острым ИВЗ во время беременности ($p=0.017$), обострением ИППП во время беременности ($p=0.037$) и длительным безводным промежутком ($p=0.031$). Исследователи Кешишян Е.С. и Малиновская В.В., (2006г) также доказали, что наличие у матерей в период беременности и родов острых или обострения хронических воспалительных заболеваний сопровождается у недоношенных детей существенным увеличением (в 6 раз) способности лимфоцитов к продукции гамма-интерферона.

Таким образом, особенностью гуморального иммунитета недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении является низкий уровень в сыворотке крови IgG и IgA и высокий уровень интерферон-гамма. Локальный иммунитет кишечника у глубоко недоношенных новорожденных представлен сывороточными иммуноглобулинами, уровень которых, вероятно, зависит от повышенной проницаемости кишечной стенки и носит защитный характер в условиях низкого синтеза собственного IgA и sIgA, ограниченного поступления его с грудным молоком и минимальных объемов энтерального питания в первые сутки жизни. Острые инфекционно-воспалительных заболевания или обострения инфекций, передающихся половым путем у матерей в период беременности приводили к активации иммунной системы внутриутробно, что сопровождалось более высокими значениями IgA и IgM, увеличению в 2-3 раза продукции ИФН- γ .

Оценка современных принципов лечения, основного ухода и инфекционного контроля в снижении госпитальных инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных детей

Сравнительный анализ инфекционно-воспалительной заболеваемости недоношенных новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН) и патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) в 2008 и 2011 годах показал, что внедрение комплекса современных здоровьесберегающих технологий достоверно снизил с 16% до 6.2% инфекционно-воспалительные заболевания, связанные с оказанием медицинской помощи.

В 2008 и 2011 годах основными циркулирующими госпитальными штаммами в неонатальных отделениях были *St.haemolitycus*, *P.aeruginosae*, *K.pneumonia*.

Однако, в 2011 году в ОРИТН произошло уменьшение частоты выделения всех циркулирующих госпитальных штаммов микроорганизмов в 1.2 - 1.6 раз. Наблюдалась колонизация госпитальной флорой преимущественно естественных локусов их обитания (зева, фекалий), при этом у недоношенных не развивались ГИВЗ. В отделении патологии

новорожденных и недоношенных детей после внедрения современных перинатальных технологий более чем в 2 раза снизилась циркуляция основных госпитальных штаммов *St.haemolitycus* и *P. Aeruginosae*, уменьшилось выделение микроорганизмов из всех локусов, в том числе из мочи: *K. Pneumonia* – в 1.7 раз, *Enterococcus* – в 11 раз.

Эффективность применения в комплексной терапии комбинированного иммунобиологического препарата

С целью профилактики госпитальных инфекционно-воспалительных заболеваний в комплексе современных принципов основного ухода и лечения (учитывая исходные показатели гуморального иммунитета у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ), у 45 недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ применяли комбинированный иммунобиологический препарат, содержащий 500 000 МЕ рекомбинантного альфа-2 интерферона и 60 мг комплексного иммуноглобулинового препарата.

Использование препарата с профилактической целью в комплексе современных здоровьесберегающих технологий снижало частоту ГИВЗ с 70% до 36% и развитие повторных ГИВЗ к концу неонатального периода с 50% до 16%. Отмечалось более быстрое купирование клинических и рентгенологических признаков пневмонии ($p<0.01$), инфекционного токсикоза ($p=0.07$) и воспалительных изменений в формуле крови ($p=0.03$). Снизился до 20% уровень повторных ГИВЗ к концу неонатального периода. Это отразилось на менее продолжительном применении респираторной и антибактериальной терапии ($p<0.01$) и сроках пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, а также общей госпитализации в стационаре ($p<0.05$).

К концу первого месяца жизни у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ отмечалось двукратное повышение концентрации IgA в сыворотке крови. IgA определялся у трети недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ (31.2%). У детей с ГИВЗ IgA в крови выявлялся в два раза чаще (66.7%), чем при их отсутствии (32%). Подобные данные были описаны Щеплягиной Л.А. и Мухиной Ю.Г. (2010г), указавших на то, что иммуноглобулин А в сыворотке крови недоношенных новорожденных появляется к концу 2-3 недели жизни, обуславливая ограниченный антительный ответ.

Достоверно увеличивался сывороточный IgM в крови недоношенных с ГИВЗ ($p<0.05$). Известно, что антигенная стимуляция инфекционными факторами приводит к активации в первую очередь собственного синтеза IgM В-лимфоцитами плода и недоношенного ребенка (Дегтярева М.В., Солдатов И.Г., 2010г).

Критически низкие значения сывороточного IgG к концу месяца постнатальной жизни у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ (2.49 ± 0.1 г/л – 3.01 ± 0.3 г/л) связаны с общеизвестным фактом периода катаболизма материнских IgG (21 день). Вероятно, что в силу

онтогенетических особенностей гуморального звена иммунитета, первичный иммунный ответ осуществляется преимущественно за счет материнских IgG, что в условиях выраженной антигенной нагрузки в отделении реанимации и интенсивной терапии и крайне ограниченного собственного синтеза IgG глубоко недоношенным ребенком ведет к критическому снижению концентрации IgG к месяцу постнатальной жизни.

В 2 раза снижался уровень гамма-интерферона в крови у всех недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ. Однако, у недоношенных с ГИВЗ применение КИБП в составе комплексной терапии не привело к значимому снижению ИФН-у ($p=0.266$). Согласно исследованиям Кешишян Е.С., Малиновской В.В. (2006г), при тяжелой форме инфекционных заболеваний уровень ИФН-у в крови снижается. В нашем исследовании у недоношенных с ГИВЗ, получивших комбинированный иммунологический препарат в составе комплексной терапии, не отмечено значимого угнетения интерфероногенеза. Данный факт, вероятно, связан с иммуномодулирующим эффектом КИБП на выработку ИФН-у.

У недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ КИБП способствовал увеличению в 2-4 раза концентрации sIgA, снижению более чем в 3-4 раза уровня сывороточных иммуноглобулинов IgG и снижения до следовых значений сывороточного IgA ($p<0.05$). Создавая высокие концентрации защитных белков в просвете кишечника, препарат способствовал формированию условий для становления нормального микробиоценоза, синтезу собственных секреторных иммуноглобулинов и способности лимфоцитов к продукции гамма-интерферона, снижал патологическую проницаемость сосудистой стенки под действием микробных факторов.

ВЫВОДЫ

1. У матерей, родивших недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ без признаков внутриутробной инфекции, более чем в 83% выявлены экстрагенитальные заболевания: у половины сочетания соматических заболеваний, у трети – заболевания сердечно-сосудистой системы. Гинекологические заболевания женщин регистрировались чаще в группе детей с ЭНМТ - в 87.5% случаев, чем с ОНМТ - в 65.3%. Во время беременности у матерей, родивших недоношенных с ЭНМТ, в 4.5 раза чаще обнаруживали вирусные, в 1.5 раза чаще - ассоциированные бактериально-вирусные возбудители.

2. Патологическое течение беременности во всех триместрах в 2-4 раза чаще отмечалось у матерей, родивших недоношенных с ЭНМТ, чем при ОНМТ. Доминирующей патологией второго и третьего триместров в обеих группах была фетоплацентарная недостаточность и гестоз, которые явились причиной преждевременных родов в 37% случаев.

3. Недоношенные с ЭНМТ родились в более тяжелом состоянии, имели низкую оценку по шкале Апгар и тяжелую степень РДС, поэтому нуждались в проведении инвазивных реанимационных пособий: в 1.7 раз чаще им проводилась интубация трахеи и искусственная вентиляции легких, в 1.8 раз чаще применяли экзогенный сурфактант с профилактической и в 1.6 раз - с лечебной целью. Задержка внутриутробного развития гипопластического и гипотрофического варианта 2 степени тяжести и перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга определялась у половины недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ. Геморрагические поражения головного мозга (ВЖК 3-4 ст) в 2 раза чаще регистрировались у недоношенных с ЭНМТ (12,5%).

4. Инфекционно-воспалительные заболевания (пневмония и энтероколит), связанные с оказанием медицинской помощи, у детей с ЭНМТ были выявлены в 62.5% случаев, у недоношенных с ОНМТ - в 55%. К концу первого месяца жизни второй подъем ГИВЗ в 4 раза чаще отмечался в группе детей с ЭНМТ, чем ОНМТ. Продолжительность пребывания в отделениях неонатальной реанимации и второго этапа выхаживания детей с ЭНМТ в 1.5 – 2 раза превышала аналогичные показатели в группе детей с ОНМТ.

5. Иммунологические особенности недоношенных с ЭНМТ при рождении характеризовались отсутствием в крови IgA, более низким уровнем IgM (0.15 ± 0.04 мг/мл) и IgG (2.857 ± 0.2 г/л), по сравнению с детьми с ОНМТ. Развитие у матери во время беременности ИВЗ или обострение ИППП приводят у детей с ОНМТ к активации иммунной системы, что сопровождается более высокими значениями в крови IgA (0.13 ± 0.04 мг/мл), IgM (>1.0 мг/мл).

6. Установлена очень низкая защитная функция пищеварительного тракта недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ. Локальный иммунитет кишечника представлен преимущественно сывороточными IgG и IgA. Повышенная проницаемость кишечной стенки и транссудация иммуноглобулинов IgG и IgA из сыворотки крови у недоношенных определялась при обострении ИППП и остром инфекционном заболевании матерей во время беременности.

7. Гамма-интерферон в сыворотке крови недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ выявлялся в высоких концентрациях, в 2.5 раза превышающих аналогичные показатели у здоровых доношенных новорожденных (по данным литературных источников). Высокий уровень ИФН-у в крови недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ коррелировал с острыми ИВЗ и обострением ИППП во время беременности, длительным безводным периодом.

8. Внедрение комплекса современных здоровьесберегающих технологий в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных способствовало снижению в

2,5 раза госпитальных инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных, в 1.4 – 2.5 раза частоты выделения циркулирующих госпитальных штаммов микроорганизмов, преимущественной колонизации физиологических локусов (зев и кишечник), без развития ГИВЗ.

9. Применение комбинированного иммунобиологического препарата в комплексе здоровьесберегающих технологий оказывало влияние на становление локального иммунитета пищеварительного тракта у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ. Достоверно снижался в копрофильтратах уровень сывороточных иммуноглобулинов и увеличивались частота встречаемости и концентрация sIgA. Выявлен иммуномодулирующий эффект КИБП на выработку ИФН-у в крови недоношенных с ГИВЗ. Здоровьесберегающие технологии и КИБП, применяемый с профилактической целью снижали частоту госпитальной инфекции с 70% до 36% и предупреждали повторное возникновение ГИВЗ. Внедрение КИБП в схему лечения ГИВЗ приводило к более быстрому купированию основных симптомов болезни, снижению на 20% повторных ГИВЗ, сокращению продолжительности респираторной и антибактериальной терапии, сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и общей госпитализации в стационаре.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Первичные реанимационные мероприятия в родильном зале необходимо проводить с учетом особенностей недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ, использовать современные стратегии респираторной поддержки и заместительной терапии экзогенным сурфактантом, профилактику гипотермии, мониторировать состояние путем применения пульсоксиметрии, изменения ЧСС и SpO₂, проводить транспортировку недоношенных в отделение реанимации и интенсивной терапии в условиях инкубатора (прил. 1).

2. В отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных комплекс современных здоровьесберегающих технологий, включающий в себя противоэпидемиологические мероприятия, микробиологический мониторинг, лечебно-охранительный режим и базовый уход способствует снижению уровня ГИВЗ, уменьшению контаминации детей госпитальными штаммами (прил.2.).

3. Включение в комплекс здоровьесберегающих технологий у детей с ОНМТ и ЭНМТ комбинированного иммунобиологического препарата, содержащего 500 000 МЕ рекомбинантного альфа-2 интерферона и 60 мг КИП, способствует профилактике ГИВЗ. С целью профилактики госпитальных инфекционно-воспалительных заболеваний рекомендуется схема №1, для лечения - схема №2.

Комплекс здоровьесберегающих технологий в родильном зале

Профилактика гипотермии проводится всем недоношенным с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Для предотвращения потерь тепла у глубоко недоношенных новорожденных необходимо соблюдать следующие условия:

1. Поддерживать температуру воздуха в родильном зале не менее 28°C и документировать ее, держать двери и окна закрытыми.
2. Включать реанимационное место за 30—40 минут до предполагаемого рождения, согревать пеленки в развернутом состоянии.
3. Использовать шапочки и носочки, у недоношенных менее 28 недель - полиэтиленовые пленки.
4. Проводить непрерывный мониторинг температуры тела ребенка во время реанимации, транспортировки в ОРИТН.
5. Использовать предварительно согретые до температуры комфорта воздушно-кислородную смесь и лекарственные препараты (сурфактант, инфузионные растворы).

Пульсоксиметрия с мониторингом ЧСС и SpO₂ устанавливается при проведении начальных мероприятий на весь период реанимации и транспортировки в ОРИТН. Приемлемая сатурация в первые 5 минут после родов – 60%-85%, на 10 минуте - 85%-95%.

Респираторная терапия недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ проводится с использованием наименьших концентраций кислорода. У недоношенных гестационного возраста менее 28 недель, респираторную терапию необходимо начинать FiO₂ 30% с последующим титрованием до достижения приемлимой сатурации. У новорожденных более 28 недель - воздухом (FiO₂ 21%).

1. Методика СРАР применяется с первых минут жизни у недоношенных 27-32 недель гестации при наличии регулярного самостоятельного дыхания и ЧС >100уд/мин с помощью лицевой маски или биназальных канюль со стартовыми параметрами:

РЕЕР + 4-5 см, ViO₂ 21%.

2. Методика «продленного раздувания легких» применяется при наличии показаний к проведению ИВЛ. Выполняется стартовый аппаратный вдох продолжительностью 15-20 сек с давлением 20 см под контролем ЧСС и SpO₂ с последующим переводом на СРАР, в случае неэффективности на ИВЛ.

3. ИВЛ маской проводится при отсутствии самостоятельного дыхания, нерегулярном дыхании, брадикардии <100 уд/мин после 30 секунд начальных мероприятий с параметрами (PIP 20-25, РЕЕР 5-6, RW 40-60 уд/мин, ViO₂- 21%-30%. В случае неэффективности масочной ИВЛ в течении 5-10 минут проводится интубация трахеи и введение сурфактанта.

Заместительная терапия сурфактантом в дозе 200 мг/кг проводится всем недоношенным новорожденным ГВ менее 27 недель, недоношенным 27-29 недель, не получавшим курс антенатальной стероидной профилактики, недоношенным менее 32 недель, потребовавшим интубации трахеи в родильном зале.

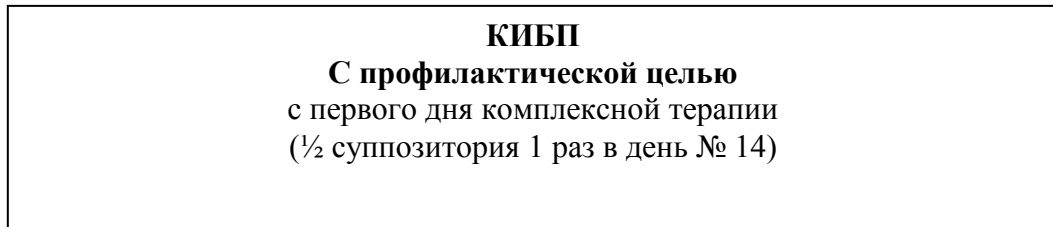
Обеспечение венозного доступа и начало инфузии кофеина цитрата проводится после стабилизации состояния в дозе насыщения 20-25 мг/кг внутривенно в течение 30 минут.

Транспортировка в ОРИТН осуществляется в условиях транспортного инкубатора с обеспечением комфортной респираторной поддержки и инфузионной терапии.

Комплекс здоровьесберегающих технологий в ОРИТН

Противоэпидемиологические мероприятия	Микробиологический мониторинг	Базовый уход
Использование протокола по обработке рук	При поступлении в ОРИТН (1 сутки жизни)	Профилактика гипотермии: непрерывный мониторинг температуры тела ребенка, использование инкубаторов с двойными стенками и сервоконтролем температуры тела, шерстяных шапочек и носочков, весов, встроенных в инкубатор
Использование протокола по обработке и стерилизации оборудования и инкубаторов	производится забор материала для микробиологического исследования до начала антибактериальной терапии	Постуральная поддержка: использование гнезда и валиков, фиксация позы флексии при манипуляциях
Использование одноразовых расходных материалов и дыхательных контуров	-забор материала из ИТ и/или из зева	Использование протокола по поддержанию созревания кожи и профилактике повреждения кожных покровов новорожденных с весом до 1000 г
Использование закрытых систем для санации трахеобронхиального дерева	-забор кишечного содержимого (мазок из ануса)	Ранний, длительный и непрерывный контакт «кожа к коже» между матерью и новорожденным (метод «кенгуру»)
Приготовление растворов для внутривенного введения и парентерального питания в стерильных условиях (в аптеке или специально оборудованных комнатах с вытяжным шкафом в ОРИТН)	Контроль микробиологического исследования (1 раз/нед)	Раннее энтеральное трофическое питание молоком матери
Ранняя экстубация	-забор материала из очага инфекции (при наличии)	Защита от шума и света: использование накидок на инкубаторы, максимальное ограничения шума от бытовых предметов и персонала
Снижении количества вмешательств и инвазивных манипуляций	- забор материала из зева и кишечника (фекалии)	Профилактика боли путем снижения числа болезненных процедур, создании лечебно-охранительного режима
Уменьшение количества дней использования центральных катетеров и парентерального питания	При нарастании клиники ГИВЗ -забор материала из очага инфекции	Свободное посещение родственниками ОРИТН и активное обучение матери техники вскармливания и выхаживанию
Рациональная антибактериальная и иммунокоррегирующая терапия.	-бак посев крови	
Продвижение организации грудного вскармливания, соблюдение правил сцеживания и хранения грудного молока		

Схема №1
применения комбинированного иммунобиологического препарата (КИБП) с
профилактической целью.



1. Недоношенным детям с ЭНМТ.
2. Недоношенным с ОНМТ с уровнем IgG в крови < 4-5 г/л.
3. Недоношенным с ОНМТ, родившихся от матерей с острым ИВЗ и обострением ИППП во время беременности

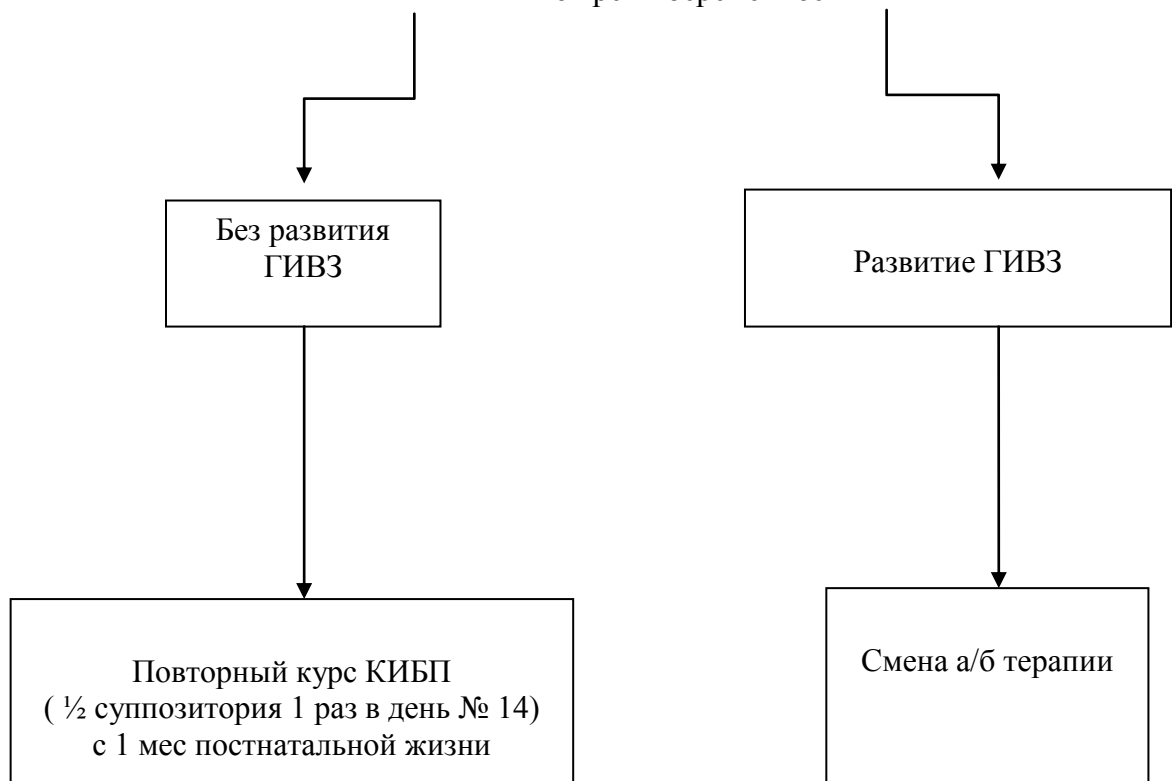
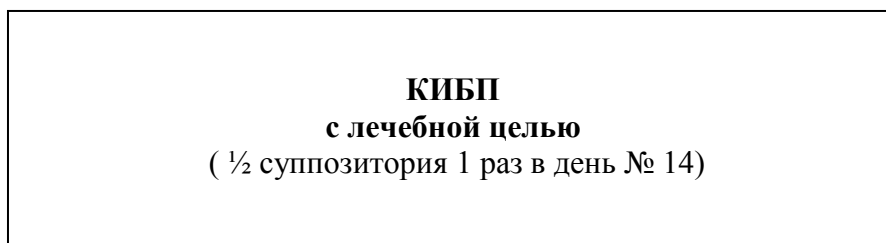
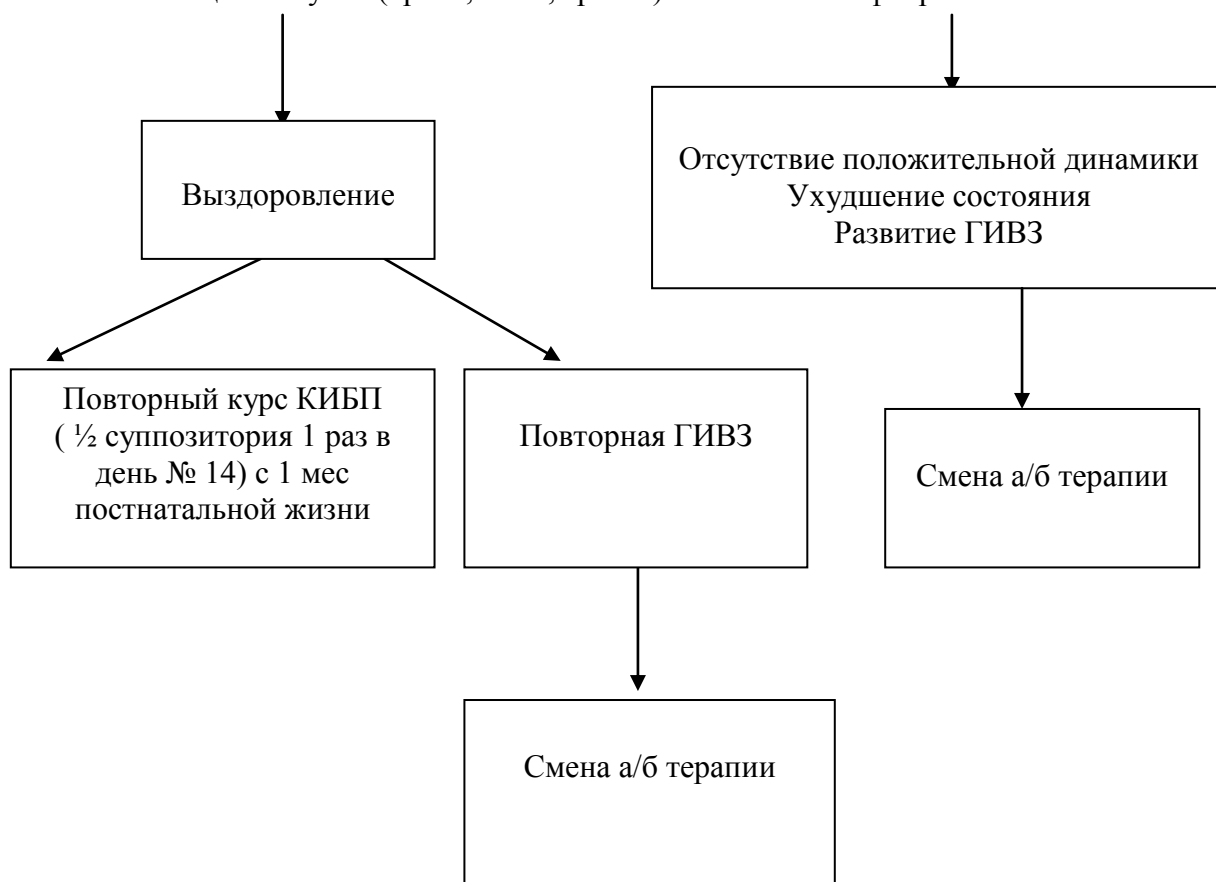


Схема №2
применения комбинированного иммунобиологического препарата (КИБП) с лечебной целью.



Назначается недоношенным с ОНМТ и ЭНМТ не получившим профилактический курс при условии:

1. Развития острого ГИВЗ
2. Нарастания в клинической картине признаков инфекционного токсикоза без очага инфекции.
3. Нарастания воспалительной реакции в клиническом и биохимическом анализах крови после смены первого курса а/б терапии,.
4. Контаминации локусов (кровь, моча, трахея) госпитальной флорой.



Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Перцева В.А., Петрова А.С., Захарова Н.И., Тамазян Г.В., Нароган М.В., Серова О.Ф., Малютина Л.В. Оценка перинатальных факторов риска у недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. // **Ж. Российский вестник перинатологии и педиатрии**, - 2011, № 3, С 20-24.
2. Перцева В.А., Щеплягина Л.А., Захарова Н.И. Эффективность препарата Кипферон у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. // Ж. Доктор. Ру. Педиатрия, гастроэнтерология, - 2011, №5, С 19-23.
3. Перцева В.А., Захарова Н.И. Характеристика гуморального иммунитета недоношенных новорожденных детей в зависимости от особенности течения неонатального периода. // **Ж. Российский медицинский журнал. Педиатрия**, - 2011, № 21, С 1-5.
4. Трифонова А.С., Перцева В.А., Тамазян Г.В., Захарова Н.И. Особенности профилактических мероприятий по снижению заболеваемости недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. //Ж. **Вестник РУДН, сер Медицина. Акушерство и гинекология**, - 2011, № 6, С 228-346.
5. Перцева В.А., Петрова А.С., Захарова Н.И., Тамазян Г.В. Эффективность применения различных схем назначения Кипферона у недоношенных детей в неонатальной реанимации. // Материалы XIV Всеросс. научного форума им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт – Петербурге», С-Пб., 2011, С. 536-537.
6. Трифонова А.С., Нароган М.В., Захарова Н.И., Тамазян Г.В., Серова О.Ф., Малютина Л.В., Перцева В.А., Петраки В.Л. Совершенствование принципов реанимации и интенсивной терапии глубоконедоношенных детей. // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине, - М., 2011, С. 157-158.
7. Перцева В.А., Захарова Н.И., Тамазян Г.В., Малютина Л.В., Трифонова А.С. Сравнительная характеристика недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине, - М., 2011, С. 132-133.
8. Перцева В.А., Захарова Н.И., Щеплягина Л.А., Тамазян Г.В., Трифонова А.С. Эффективность применения «Кипферона» в комплексной терапии РДС у недоношенных

детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. // Материалы V Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины, - М., 2011, С 58.

9. Тамазян Г.В., Захарова Н.И., Нароган М.В., Трифонова А.С., Перцева В.А. Состояние здоровья детей рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. // Материалы V Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины, - М., 2011, С 81-82.

10. Перцева В.А., Щеплягина Л.А., Тамазян Г.В., Захарова Н.И., Петрова А.С. Влияние препарата Кипферон на становление системы местного иммунитета у недоношенных детей в условиях неонатальной реанимации. //Материалы конференции «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», - М., 2011, С. 182-183.

11. Петрова А.С., Нароган М.В., Тамазян Г.В., Захарова Н.И., Перцева В.А. Заболеваемость детей рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела. //Материалы конференции «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», - М., 2011, С. 183-184.

12. Петрова А.С., Захарова Н.И., Малютина Л.В., Нароган М.В., Перцева В.А. Эффективность современных принципов реанимационной и интенсивной помощи недоношенным с экстремально низкой и очень низкой массой тела. //Ж. **Российский вестник перинатологии и педиатрии**, - 2012, № 1, С 25-29.

13. Петрова А.С., Тамазян Г.В., Нароган М.В., Захарова Н.И., Перцева В.А., Малютина Л.В. Современные принципы реанимации и интенсивной терапии новорожденных с экстремально низкой очень низкой массой тела. //Ж. **Вопросы практической терапии**, - 2012, том 7, №1, С 17-22.

14. Захарова Н.И., Петрухина М.И., Малютина Л.В., Перцева В.А., Серова О.Ф. Клиническое значение программы инфекционного контроля и здоровье - сберегающих технологий в практике работы неонатальных отделений ГБУ МО «МОПЦ». //Ж. **Менеджер здравоохранения**, - 2012, № 9, С. 19-26.

Список используемых сокращений

ВЖК	- внутрижелудочковые кровоизлияния
ГВ	- гестационный возраст
ГИВЗ	- госпитальные инфекционно-воспалительные заболевания
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ЗВУР	- задержка внутриутробного развития
ИВЗ	- инфекционно-воспалительные заболевания
ИГВВ	- внутривенные иммуноглобулины
ИППП	- инфекции передающиеся половым путем
ИНФ-γ	- интерферон-гамма
КИБП	- комбинированный иммунобиологический препарат, содержащий 500 000 МЕ рекомбинантного альфа-2 интерферона и 60 мг комплексного иммуноглобулинового препарата
ОНМТ	- очень низкая масса тела при рождении
ОПННД	- отделение патологии новорожденных и недоношенных детей
ОРИТН	- отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ФПН	- фетоплацентарная недостаточность
ЭНМТ	- экстремально низкая масса при рождении
IgA	- иммуноглобулин А
IgG	- иммуноглобулин G
IgM	- иммуноглобулин М
sIgA	- секреторный иммуноглобулин А

ПЕРЦЕВА ВИКТОРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

Влияние комплекса здоровьесберегающих технологий на реализацию госпитальной инфекции у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в отделении неонатальной реанимации

В работе определены основные перинатальные факторы риска рождения и клинические особенности состояния здоровья и заболеваемости недоношенных, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Представлена характеристика гуморального (системного и локального) иммунитета и изучены факторы, влияющие на становление иммунной системы, в том числе гамма-интерферона. Оценена эффективность применения комплекса современных здоровьесберегающих технологий и комбинированного иммунобиологического препарата в профилактике и лечении госпитальных инфекционно-воспалительных заболеваний: сокращены сроки госпитализации детей и курсы антибактериальных препаратов. Разработаны практические рекомендации, направленные на совершенствование профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи, недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

PERTSEVA VICTORIA ALEXANDROVNA

The influence of a complex of health-saving technologies for the implementation of hospital infections in premature infants with very low and extremely low birth weight in the Department of neonatal resuscitation

The paper identifies the basic perinatal risk factors for birth and clinical features of health status and the incidence of premature babies born with very low and extremely low birth weight. Presents a description of the humoral (systemic and local immunity and studied the factors influencing the formation of the immune system, including gamma-interferon. Efficiency of application of modern complex of health-saving technologies and combined immunobiological drug in prophylaxis and treatment of nosocomial infectious-inflammatory diseases: reduced length of hospitalization of children and courses of antibacterial drugs. Practical recommendations aimed at improving the prevention of infectious-inflammatory diseases associated with the medical care of premature infants with very low and extremely low birth weight.