

На правах рукописи

Шулакова Ольга Александровна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ
СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Специальность 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российском университете дружбы народов» Медицинском институте

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Зырянов Сергей Кенсаринovich**

доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН **Гуревич Константин Георгиевич**

Официальные оппоненты:

Чугунова Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор ФГБУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета

Омельяновский Виталий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 27 апреля 2017 года на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61; ГБУЗ «ГКБ №64 ДЗМ».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д.6 и на сайте dissovet.rudn.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Г.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Приоритетным направлением развития и модернизации российской системы здравоохранения (нац. проект «Здоровье») является повышение качества медицинской помощи. При сокращении числа здоровых детей особое значение приобретает сохранение их здоровья. (Баранов А.А. с соавт., 2011).

В настоящее время отмечен рост инфекционной патологии у новорожденных (Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., 2013). В структуре перинатальной смертности внутриутробные инфекции занимают 4-е место после асфиксии, респираторных расстройств и врожденных пороков развития (Войнова Ю.В., 2011; Кузьмин В.Н., 2008). На долю внутриутробных инфекций приходится 38% (Буданов П.В., Стрижаков А.Н., 2010) от числа заболеваний перинатального периода. Внутриутробные инфекции (ВУИ) — группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и детей раннего возраста, вызванные различными возбудителями, но имеющие сходные эпидемиологические параметры и нередко однотипные клинические проявления. Врожденные инфекции развиваются в результате внутриутробного (анте- и/или интранатального) инфицирования плода и новорожденного. (Заплатников А.Л. с соавт., 2005). Рост заболеваний у женщин, образ их жизни и поведения, перенесенные инфекции, социальные факторы и др. факторы риска являются причинами роста инфекционной патологии у новорожденных детей (Чемезов А.С., 2013). В ходе исследования особое значение уделялось заболеваниям мочевой системы у новорожденных детей, которые при отсутствии своевременной диагностики и рационального лечения могут прогрессировать, вплоть до развития тяжелых форм хронической почечной недостаточности (ХПН) (Pohl H.G., Belman A.V., 2014, Лупан И.П., 2003).

Медико-экономическое значение ВУИ состоит в том, что данные дети в 2,5 раза чаще имеют отклонения в физическом и нервно-психическом развитии в течение первого года жизни (Курзина Е.А., 2010; Петрова И.Н., 2011), что требует дополнительных материальных затрат. (Шабанов Н.П., 2006, Миралиева У.С., 2005).

Важное значение в генезе развития инфекционного процесса принадлежит структурным нарушениям органов и систем у новорожденного ребенка. Частота развития инфекционно-воспалительного процесса на фоне врожденных аномалий развития мочевыделительной системы составляет 49,1% (преимущественно пиелоектазии до 89,7%). 52,9% новорожденных с аномалией развития мочевой системы имеют осложнения раннего периода. (Мухина Ю.Г. с соавт., 2011, Чугунова О.Л., 2010, Панова Л.Д., 2010). При отсутствии структурных изменений угроза развития инфекции сохраняется у 30% детей (Milas M., 2013, Егорова И.Р., 2010).

Материнские факторы риска являются основной причиной развития инфекционной патологии периода новорожденности. Факторы, связанные с условиями жизни: 1) низкий социально-экономический уровень; 2) вредные привычки (алкоголизм, наркомания, табакокурение). Для женщин с низким

социальным статусом характерно более высокое количество беременностей и абортов, раннее начало половой жизни, операции и инфекционные процессы (в т.ч. ИППП) в органах малого таза. (Sherrard, J., 2014, Никитина Н.Н., 2013, Карапетян Г.Э., 2010, Орджоникидзе Н.В., 2009, Ивлева Л.А., 2005). А также нарушенный нутритивный статус (до 70% женщин имеют железодефицитные анемию, и до 100% женщин имеют дефицит фолиевой кислоты).

Хронические неинфекционные заболевания матери (гипертоническая болезнь, ожирение, сахарный диабет, пороки развития и др.), могут приводить к развитию фетоплацентарной недостаточности, и патологии периода беременности и родов (Чижова М.А., 2012, Колбая Т.Т., 2011, Зазирняя Н.И., 2011, Беслангурова З.А., 2009, Гурьева В.Г., 2008).

Наиболее актуальными материнскими факторами риска развития инфекции мочевыделительной системы у новорожденных являются: анемия беременных, частые респираторные инфекции, обострение хронического пиелонефрита, цистита, рецидивирующее течение бактериального вагиноза, угрозы прерывания беременности. Так же необходимо учитывать срок гестации, признаки морфофункциональной незрелости, асфиксию новорожденного, перинатальные расстройства уродинамики (Чугунова О.Л., 2010, Боровкова Е.И., 2010, Emamghorashi F., 2012, Lemmers M., 2015).

Естественное родоразрешение, ранее выкладывание новорожденного на живот матери с целью создания единой «микробиологической пары», поддержание естественного вскармливания, совместное пребывания и выписка в максимально ранние сроки (Зуева Н.Г., 2012, Li R, Dee D., 2014, Phillips R., 2013, Карапетян Г.Э. с соавт., 2010, Сергевин В.И., с соавт., 2008, нац. Проект «Мать и дитя», 2005) имеют важное значение для профилактики инфекционных заболеваний у детей и их матерей.

Согласно национальному руководству по неонатологии под редакцией Володина Н.Н. (2009), приложению к приказу Министерства Здравоохранения и социального развития РФ от 13.03.2006г. №148, письму Минздравсоцразвития РФ от 26.01.2007г. №567 - ВС «об организации медицинской помощи детям с инфекцией мочевыделительных путей» для лечения инфекционной патологии в периоде новорожденности следует использовать средства этиотропной терапии. Многие лекарственные препараты у новорожденных детей, применяются с нарушением официальной инструкции, так называемые off label назначения лекарственных средств. Данная проблема крайне актуальна для педиатров и неонатологов всех стран (Zhao W. с соавт., 2014, Cuzzolin L. с соавт., 2015, Schweigertova J. с соавт., 2015, Czarniak K. с соавт., 2015). В России количество исследований и публикаций на данную тему крайне мало (Зырянов С.К., 2011, Рачина С.А., 2010, Колбин А.С., 2006).

Необходимым элементом при оценке off label назначений лекарственных средств является анализ фармакоэкономических затрат. Количество работ по этой теме ограничено, встречаются единичные работы у западных исследователей (Hammerman A. с соавт., 2011, Rose K., 2011, Milne CP., 2008), а результаты невозможно экстраполировать на условия других стран, в том числе

и России. Это связано с особенностями оказания помощи, местными протоколами лечения, стоимостью лекарственных средств и услуг, и др. причинами. Отсутствие таких работ обуславливает актуальность данного исследования.

Степень разработанности. Актуальной проблемой в развитии профилактической медицины инфекционных заболеваний у детей в периоде новорожденности продолжают оставаться вопросы выявления факторов риска и своевременного, адекватного воздействия на них. (Баранов А.А. с соавт., 2011). Так патология периода беременности достоверно приводит к развитию различных осложнений у новорожденных детей (Lemmers M., 2015, Чемезов А.С., 2013). В современной клинической практике выбор лекарственного препарата должен происходить с учетом доказательной медицины, учитывающей вопросы эффективности, развития неблагоприятных побочных реакций и возрастных ограничений. Несмотря на это, в практике врачей педиатров и неонатологов широко используются лекарственные средства off label. Таким образом, ранее выявление факторов риска развития инфекционной патологии у новорожденных, своевременное и достаточное воздействие на них, а также вопросы рациональной фармакотерапии требуют особого внимания со стороны врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров и реаниматологов. Не маловажным является и тот факт, что нарушение правил доказательной фармакотерапии приводит к удорожанию медицинской помощи.

Цели и задачи исследования.

Целью данного исследования является оптимизация фармакотерапии инфекции мочевыделительной системы (ИМВС) у детей в периоде новорожденности с учетом клинической и фармакоэкономической эффективности применяемых технологий.

Для достижения поставленной цели, были решены следующие задачи:

1. Оценка состояния здоровья женщин до наступления беременности.
2. Оценка факторов риска развития инфекционной патологии в периоде новорожденности, в том числе развития ИМВС.
3. Оценка частоты и структуры off label назначений лекарственных средств при лечении ИМВС у новорожденных, находящихся на стационарном лечении.
4. Оценка фармакоэкономических затрат при off label назначении лекарственных средств для лечения ИМВС у новорожденных.
5. Оценка влияния патологии периода беременности на стоимость оказания медицинской помощи новорожденным, реализовавшим ИМВС.

Научная новизна исследования состоит в следующем:

- Доказано, что самым значимым факторами риска развития инфекционной патологии периода новорожденности являются воспалительные заболевания органов малого таза и родовых путей женщины.

- Доказана высокая частота (51%) использования off label назначений лекарственных средств при лечении ИМВС.

- Затраты на лечение ИМВС в периоде новорожденности при использовании off label назначений были в 1,4 раза выше, чем при назначении лекарственных средств по утвержденной инструкции.

- Патология периода беременности приводит к удорожанию лечения новорожденных с ИМВС в 1,3 раза

Научно-практическая значимость.

Теоретическая значимость диссертационного исследования состоит в изучении процесса оказания медицинской помощи новорожденным детям с течением ИМВС с учетом факторов риска, действующих на разных этапах (материнских, антенатальных, интранатальных и неонатальных) онтогенеза. Проведен расчет фармакоэкономических аспектов патологических состояний беременности и их влияние на затраты по оказанию медицинской помощи новорожденными детям с течением ИМВС. Проведен анализ структуры назначений лекарственных средств этиотропной терапии, проведена оценка off label назначений и их фармакоэкономический анализ.

Методология и методы исследования. В связи с поставленными задачами выбраны современные высоко информативные методы проведения исследования. Объект исследования - история болезни стационарного больного (033/у), детей, находившихся на лечение в Первом инфекционном отделении для новорожденных ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ». Основные методы исследования - сбор и анализ информации с использованием статистической обработки данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Самыми значимыми факторами риска в развитии ИМВС в периоде новорожденности у детей являются воспалительные заболевания органов малого таза и родовых путей у их матерей.
2. При лечении ИМВС в периоде новорожденности у детей высока частота использования off label лекарственных средств (51%).
3. Использование лекарственных средств off label при лечении ИМВС приводит к повышению стоимости медицинской помощи в 1,4 раза по сравнению с использованием лекарственных средств согласно утвержденной инструкции по применению.
4. Патология периода беременности (угроза прерывания, гестоз и тяжелое течение (комбинация осложнений)) приводит к увеличению стоимости лечения новорожденных детей с течением ИМВС.

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом наблюдения, выборкой, а также применением современных методов анализа и обработки полученных данных.

Апробация диссертации. Работа прошла апробацию к защите на заседании кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российского университета дружбы народов» 6 октября 2016г.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данное исследование проводилось на базе ГБУЗ «ДГКБ №9 им Г.Н. Сперанского ДЗМ» Первого инфекционного отделения для новорожденных и включало в себя 4 этапа.

На первом этапе проведен анализ организационно–правовых аспектов оказания медицинской помощи новорожденным детям с течением инфекционных заболеваний, в т.ч. ИМВС. На втором этапе оценено количество, причины госпитализации, информация об обследовании и лечении новорожденных. На третьем этапе проанализированы факторы риска развития инфекционной патологии у новорожденных, частота назначения off label лекарственных средств для лечения ИМВС в периоде новорожденности. На четвертом этапе изучены фармакоэкономические аспекты использования off label лекарственных средств у новорожденных с течением ИМВС и влияния патологии периода беременности на затраты при лечении ИМВС у новорожденных.

Материал и методология исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1

Этапы, материалы и методы исследования.

Этап	Материал	Методология
1. Организационно-правовые аспекты оказания медицинской помощи новорожденным детям с инфекционной патологией	Нормативно-правовые акты, приказы и письма ДЗМ	Анализ Российского законодательства, регулирующие оказание помощи новорожденным с инфекционными заболеваниями
2. Оценка количества, причин госпитализации. Информация об обследовании и лечение	1356 историй болезни стационарного больного (033/у)	Анализ данных историй болезни стационарного больного
3. Анализ факторов риска развития инфекционной патологии, назначения Off label лекарственных средств для лечения ИМВС в периоде новорожденности	834 истории болезни стационарного больного. 786 случаев назначения этиотропной терапии	Анализ материнского анамнеза, лекарственных назначений, статистическая обработка данных.
4. Фармакоэкономические аспекты использования Off label лекарственных средств у новорожденных с ИМВС и влияние патологии беременности на затраты при лечении ИМВС у детей	99 историй болезней детей с ИМВП, которым назначены ЛС off label. 184 матери с патологией беременности	Расчет стоимости на оказание медицинской помощи детям с ИМВП

В ходе работы был проведен ретроспективный анализ историй болезней стационарного больного (учетная форма №003/у) всех детей (n=1356), госпитализированных в первое инфекционное отделение для новорожденных ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» с течением различных инфекционных и неинфекционных заболеваний за период с 1.01.2013г. по 30.06.2014г. Структура включенных и исключенных историй болезни представлена на рисунке 1.



Рисунок 1. Структура историй болезни детей, госпитализированных в инфекционное отделение новорожденных в период 1.01.2013г. по 30.06.2014г.

В структуре заболеваемости детей, в отобранных историях болезни, для детального анализа, количество случаев ИМВС составило 194, это 23,3% от всех отобранных историй болезней (включая случаи, где ИМВС была одним из локусов инфекционного процесса). Изолировано протекая лишь в 18,6% случаев от общего числа больных ИМВС новорожденных.

При оценке историй болезни происходила выписка, и систематизация информации о состоянии здоровья матери на прегравидарном этапе, о течении беременности и родов, о состоянии ребенка и особенностях его роста и развития с рождения до госпитализации, данные о проведенных лабораторно-инструментальных обследованиях и лечении новорожденных.

За основу стандарта оказания помощи и проведения дальнейшего фармакоэкономического анализа было взято письмо Минздравсоцразвития РФ от 26.01.2007 г. №567 - ВС «Об организации медицинской помощи детям с инфекцией мочевыделительных путей». Данный документ рекомендует правила проведения медикаментозной терапии и объем лабораторно-инструментальных методов обследования. Рекомендательное письмо было использовано в исследовании для стандартизации оценки стоимости оказания

медицинских услуг детям с течением ИМВС. Оценивались: общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, общий анализ крови, биохимия крови, оценка острофазных белков (С-реактивного белка, прокальцитонина). Исследования, направленные на выявление микробного агента (посев мочи с антибиотикограммой, ПЦР мочи), и исследования для выявления нарушений уродинамики – УЗИ почек, мочеточников и мочевого пузыря, методы рентген диагностики. Критерии были расширены оценкой и сравнением койко-дня, коагулограммой, посевом и ПЦР крови, результатами лабораторного и микробиологического анализа ликвора, рентгена органов грудной клетки и привлечением консультантов (уролог, нефролог, невролог). Это позволило провести сравнительную оценку стоимости лечения детей с использованием лекарственных средств off label, и случаев где терапия проводилась с назначением лекарственных средств по инструкции.

Для оценки фармакоэкономических затрат на лечение ИМВС в периоде новорожденности у детей, рожденных от матерей, чья беременность протекала с развитием осложнений проводилось построение модели экономической оценки в виде «дерева решений». В основу, которого были взяты возможные осложнения течения беременности и реализации ИМВС у новорожденного, рисунок 2.

При построении модели и дальнейшей фармакоэкономической оценке ведения беременности у женщин были сделаны допущения:

- Все женщины состояли на учете в женской консультации и выполняли рекомендации врачей в полном объеме.
- Медицинская помощь оказывалась в объеме Приказа Минздрава РФ о совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях от 10.02.2003г. №50; Федеральный закон об основах охраны здоровья граждан в РФ от 21.11.2011г. №323-ФЗ и Приказа МЗ РФ об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи от 02.10.2009г. №808Н.
- Было принято, что затраты на ведение физиологической беременности были равны у всех женщин, а стоимость лечения патологии во время беременности равной у всех женщин с одинаковой патологией.
- Оценка дополнительных затрат проводилась согласно стоимости медицинских услуг по Постановлению правительства РФ от 28.11.2014г. №1273 г.Москва «О программе государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи»; стоимость затрат на лекарственные препараты была принята средняя между ценами следующих сетевых аптек: «Столица медикл», «ГУП Столичные Аптеки», «Самсон» и «Пиллюли», взятых одновременно.

Анализ данных проводился с помощью стандартных методов статистической обработки данных. Расчеты проводили в программе Statisticafor Windows 8.0. и Microsoft Excel.

Для представления полученных данных использовались методы описательной статистики. При проверке статистических гипотез были

использованы: ранговый непараметрический U-критерий Манна-Уитни (Mann—Whitney U-test), t-критерий Стьюдента для относительных величин, F-критерий Фишера (Сергиенко В. И., Бондарева И. Б., 2000).

физиологичное течение	0,07	ИМВС +	0,01
		ИМВС -	0,06
угроза прерывания	0,2	ИМВС +	0,05
		ИМВС -	0,15
токсикоз	0,14	ИМВС +	0,03
		ИМВС -	0,11
вирусная инфекция, в т.ч.	0,11	ИМВС +	0,03
		ИМВС -	0,08
обострение герпес инфекции	0,1	ИМВС +	0,02
		ИМВС -	0,08
анемия	0,09	ИМВС +	0,02
		ИМВС -	0,07
пиелонефрит (обострение хронического или впервые возникший)	0,08	ИМВС +	0,02
		ИМВС -	0,06
вагиноз	0,04	ИМВС +	0,01
		ИМВС -	0,03
гестоз	0,17	ИМВС +	0,04
		ИМВС -	0,13
(токсикоз+угроза+анемия+ вагиноз + Вирусная инфекция + пиелонефрит)		ИМВС +	0,04
		ИМВС -	0,13

Рисунок 2. Модель экономической оценки затрат на осложнения течения беременности и реализации инфекции мочевыделительной системы у новорожденных.

Примечания: ИМВС + - случаи реализации ИМВС в неонатальном периоде; ИМВС- - случаи протекания инфекционной патологии без развития ИМВС.

Для всех критериев и тестов критический уровень значимости (если не оговорено иное) принимался равным 5%, т.е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе оценки отобранных историй болезни стационарного больного, было выявлено, что только 24,9% женщин не имели жалоб и хронических заболеваний до наступления беременности. 70% женщин являлись носителями различных вирусных и бактериальных инфекций (ВПГ 1,2 типа, гепатиты В и

C, внутриклеточные микроорганизмы, а также ИППП в анамнезе) ($p < 0,05$). Особое значение имеет носительство инфекций урогенитального тракта и родовых путей. Средний возраст женщин с данной патологией был $31 \pm 4,4$ год, они начинали половую жизнь в среднем в $15 \pm 3,2$ года, женщины, не имевшие данной патологии, были моложе ($24,6 \pm 5,0$ года, $p < 0,05$), средний возраст начала половой жизни составил $17,6 \pm 3,9$ лет.

Дети, чьи матери были носителями вирусных и бактериальных инфекций в органах малого таза, были рождены, как правило, от 3 – 4 беременности (25,1%). В 30% случаев одна или несколько предшествующих беременностей заканчивались медицинским абортom и в 13% самопроизвольным выкидышем. При поступлении в стационар у детей, рожденных матерями носителями внутриклеточных инфекций, в гемограмме чаще отмечался моноцитоз (56,8% случаев против 42,2% у детей, рожденных матерями без данной патологии), что не позволяет исключить влияние материнской инфекции на показатели иммунитета у детей.

Среди всей популяции женщин, чьи дети были госпитализированы в первое инфекционное отделение для новорожденных ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» первая беременность встречалась в 41,1% случаев, вторая – 29,3%, третья – 14,7%, четвертая – 8%, пятая – 2,8%, шестая – 1,9%, седьмая – 1,3%, 8 и больше – 0,9%. Количество женщин без предшествующих беременностей составило 41,1% ($p < 0,05$), женщин у которых все беременности закончились родами – 22,2%, женщины у которых хотя бы одна беременность закончилась медицинским абортom – 21,7%, самопроизвольным выкидышем 8,5%, замершей беременностью – 6,5%.

Во время беременности в женской консультации наблюдалось 97,4% женщин. На учет до 12 недели встали 86,3% из них, после 12 недели 13,7%. При оценке течения беременности (в ряде случаев при наличии нескольких патологических состояний выделялся ведущий фактор, потребовавший максимально долгого лечения, или лечение которого включало терапию от других состояний) выявлены следующие факторы риска: угроза прерывания беременности – 20,3%, токсикоз – 14%, вирусная инфекция с различными локализациями (чаще всего ОРВИ и ОРВИ с абдоминальным синдромом – 3,3%), в т.ч. обострение ВПГ 1 и 2 типа – 11%, анемия – 9,5%, пиелонефрит – 9,1%, бактериальный, грибковый и смешанный вагиноз – 8%, гестоз – 3,7%. Беременность, протекавшая с развитием токсикоза, угрозы прерывания, анемии, вагиноза, изменениями в общем анализе мочи и вирусной инфекции встречалась в 17,4% случаев. Физиологическое течение беременности наблюдалось лишь в 7% случаев, что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем наличие различных осложнений во время беременности.

17,7% матерей имели различные воспалительные процессы в органах малого таза до наступления беременности (хронический сальпингоофариит, цистит, рецидивирующие вагинозы и др.). Женщин данной группы отличал больший возраст (старше 30 лет), в анамнезе чаще встречались медицинские аборты (28,8% случаев, $p < 0,05$), самопроизвольные выкидыши (13% случаев,

$p < 0,05$). У 36,4% детей наблюдалась низкая масса тела при рождении (ниже 25 перцентиля). Срок гестации чаще всего был до 37 недель (общее число недоношенных детей от этих матерей – составляет 17%, что составляет 22% от общего числа недоношенных детей), в связи с чем дети имели более поздний срок выписки в амбулаторную службу ($p < 0,05$). Данные дети, чаще всего госпитализировались на 28-30 сутки жизни. В гемограмме достоверно выше частота встречаемости анемии 1 и 2 ст. (19,2% случаев; у детей, рожденных от матерей без воспалительных заболеваний органов малого таза - 13,6%, $p < 0,05$).

С нашей точки зрения, инфекционные процессы органов малого таза во время беременности являются значимыми факторами риска развития инфекционной патологии ребенка в ранние сроки его развития. Особую актуальность имеют вагинозы и ИМВС. Так, пиелонефритом во время беременности страдали 17,6% женщин. Дети, рожденные от женщин с течением пиелонефрита, госпитализировались в возрасте $20 \pm 17,2$ дней, в 86,4% случаев это были доношенные дети, со средними антропометрическими показателями. 36% всех больных с течением неонатального сепсиса были рождены от матерей, перенесших ИМВС во время беременности.

Вагинозы различной этиологии у беременных женщин встречались в 29,7% случаев, в 65% случаев вагиноз не был лечен ($p < 0,05$). Дети, рожденные от матерей с течением бактериального и грибкового вагиноза госпитализировались в среднем на $22 \pm 14,3$ сутки жизни. Местные грибковые и местные воспалительные процессы у детей, такие как конъюнктивит, омфалит, везикулопустулез развивались в 71% случаев, в то время как у детей, рожденных от матерей во время беременности у которых не было вагиноза они встречались в 43% случаев ($p < 0,05$). При микробиологическом обследовании детей, рожденных матерями с вагинозами, в 95% случаев удавалось доказать единый микробиологический пейзаж матери и ребенка.

Следует отметить, что значение в становлении биоценоза новорожденного и его адаптации к условиям внеутробной жизни так же имеет и способ родоразрешения (Сергевнин В.И., 2009). Среди детей, чьи истории болезни были проанализированы, родоразрешение через естественные родовые пути встречалось в 71,8% случаев, кесаревым сечением - 28,2% ($p < 0,05$), (экстренное кесарево сечение - 14,9%, плановое - 13,3%). Новорожденные, рожденные путем кесарева сечения, были в 31,8% недоношенные (среди рожденных естественным путем - 9,8%, $p < 0,05$). На искусственном вскармливании находилось 29,6% детей, рожденных путем кесарева сечения, путем естественных родов - 13,7% ($p < 0,05$). Энтероколит достоверно чаще развивался у детей, рожденных путем операции кесарева сечения (31,9% случаев, у детей, рожденных через естественные родовые пути в 17,2% случаев, $p < 0,05$).

Известно, что особое место в раннем развитии ребенка и профилактике у него инфекционной патологии имеют вопросы рационального вскармливания (Li R., 2014). Большинство детей (82,1%), поступающих в стационар на первом месяце жизни находились на грудном или смешанном вскармливании и лишь 17,9% детей были полностью на искусственном вскармливании ($p < 0,05$). Среди

них 4,2% детей, ни разу не приложенных к материнской груди (отказ матери от прикладывания ребенка к груди, наличие противопоказаний для кормления грудью со стороны матери или ребенка, суррогатное материнство). Количество детей, приложенных к груди в родильном зале составило 59,8%. Эти дети поступали в инфекционный стационар позже, чем дети, не приложенные к груди в родзале ($27,2 \pm 14,6$ дней и $19,1 \pm 12,2$ дней соответственно, $p < 0,05$), имели выше антропометрические показатели на протяжении всего неонатального периода. Анемия и синдром системного воспалительного ответа встречался лишь в 10,2% случаев у детей, приложенных к груди в родзале, в то время как у детей, не приложенных в родильном зале к груди в 21,2% случаев ($p < 0,05$).

Дети, госпитализированные в инфекционное отделение на искусственном вскармливании, были младше детей на естественном вскармливании, их средний возраст при госпитализации составлял $16 \pm 11,3$ дней ($27 \pm 13,6$ дней на грудном вскармливании, $p < 0,05$). 34,2% младенцев на искусственном вскармливании имели проблемы с прибавкой массы тела (в группе сравнения – 21,6%, $p < 0,05$).

Таким образом, развитие инфекционной патологии в периоде новорожденности является полифакторным событием, ведущая роль в котором принадлежит состоянию здоровья беременных женщин, особенностям течения беременности (развитие инфекционных и неинфекционных осложнений), вопросам родоразрешения и вскармливания младенца. Значение эпидемиологического анамнеза возрастает к концу неонатального периода, что может косвенно свидетельствовать о снижении значения внутриутробного инфицирования.

В лечении инфекционной патологии любой локализации препаратами выбора являются лекарственные средства этиотропной терапии: антибактериальные, противовирусные и противогрибковые препараты. Согласно существующим стандартам лечения тяжелой инфекции у новорожденных, т.е. инфекционного процесса, протекающего с выраженным синдромом системного воспалительного ответа, в терапию необходимо включать внутривенные иммуноглобулины. (Национальное руководство по неонатологии под редакцией Володин Н.Н., 2009г, приложение к приказу Министерства Здравоохранения и социального развития РФ от 13.03.2006г №148).

В ходе настоящего исследования при анализе этиотропной лекарственной терапии, использованной для лечения различной инфекционной патологии в периоде новорожденности, применялись следующие лекарственные препараты: антибактериальные (94,2%), противовирусные (2,3%, из них ацикловир – 1,0%, ганцикловир – 1,3%) и противогрибковые (33,7%) препараты; внутривенные иммуноглобулины (5,0%).

При статистической обработке структуры назначения лекарственных средств выявлены различия в зависимости от локализации инфекционного процесса. Так как целью данного исследования являлся анализ off label

назначений лекарственных препаратов при ИМВС в периоде новорожденности, анализ проводился между двумя группами: у детей с течением ИМВС и детей с течением инфекционного процесса другой локализации, рисунок 3.

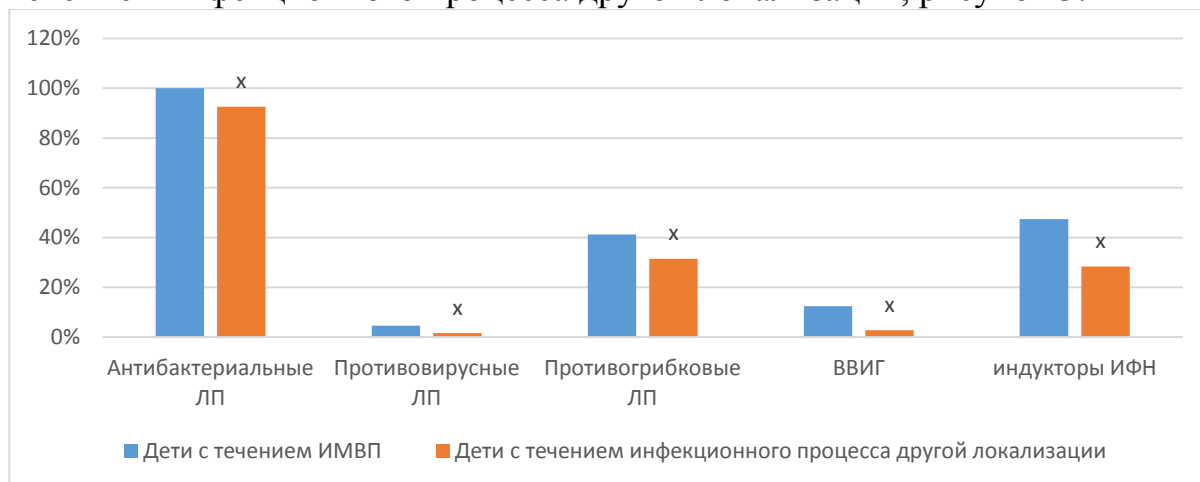


Рисунок 3. Структура назначений групп лекарственных препаратов этиотропной терапии при лечении инфекционных заболеваний различных локусов в периоде новорожденности (x - $p < 0,05$).

Примечания: ЛП – лекарственные препараты, ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины, индукторы ИФН – индукторы интерфероногенеза.

На основании представленной диаграммы видно, что использование препаратов этиотропной терапии выше у детей с течением ИМВС, чем у детей с течением инфекционного процесса другой локализации.

В проведенном исследовании, при оценке назначений лекарственных средств было выявлено, что преимущественное назначение off label (98%) - это назначение лекарственных препаратов (антибактериальных и противовирусных лекарственных средств) с нарушением возрастных ограничений. Другие случаи использования off label были единичны. Структура назначений препаратов этиотропной терапии off label представлена в таблице 2.

В результате оценки выбранных историй болезни было выявлено, что частота использования off label препаратов в общей популяции новорожденных с инфекционной патологией составила 38,8%, при ИМВС – 51%, что обусловлено сменной антибактериальной терапии в ходе лечения на основании результатов микробиологических исследований и определения чувствительности (CobanV., 2014). В связи с этим, а также с тем, что ИМВС в период новорожденности протекает с ярко выраженным синдромом системной воспалительной реакции, таким же, как и при течение септических процессов (Liu X., 2014, BonadioW., 2014) назначение антибактериальных препаратов из группы резерва было выше. В нашем исследовании частота развития ИМВС на фоне течения септических процессов составила 7,1%, нейроинфекции 3,1%.

Таблица 2.

Структура off label назначений препаратов этиотропной терапии при инфекционных заболеваниях у новорожденных находящихся на стационарном лечении.

			Случаи ИМВС		Все случаи лечения инфекционной патологии	
Класс ЛС	МНН	Возрастные ограничения*	Количество случаев назначения	% от всех назначений терапии	Количество случаев назначения	% от всех назначений терапии
АБТ	Цефазолин	С 1 мес.	3	1,5	35	4,2
	Цефепим	С 2 мес.	37	19,1	75	9
	Азитромицин	С 6 мес.	32	16,5	146	17,5
	Меропенем	С 3 мес.	21	10,8	41	4,9
	Ко- тримоксазол	С 2 мес.	0	0	16	1,9
ПВТ	Ганцикловир	С 12 лет.	6	3,1	11	1,3
Всего назначений off label			99	51	324	38,8
Всего назначений по инструкции			95	49	462	55,4
Все случаи без этиотропной терапии			0	0	48	5,8
			194	100	834	100

Примечания: * - возраст ограничений взят из официальной инструкции по медицинскому препарату; ЛС – лекарственные средства; АБТ – антибактериальная терапия; ПВТ – противовирусная терапия.

Для лучшего понимания, структуры и частоты использования лекарственных препаратов off label в ходе лечения, необходимо оценить частоту назначения off label препаратов в стартовых схемах лечения, Таблица 3.

Частота off label назначений в стартовой терапии во всех случаях развития инфекционной патологии одинакова от общего числа off label назначений. Однако, частота назначения off label лекарственных препаратов по отношению ко всем случаям назначения этиотропной терапии у детей с ИМВС была ниже (10%, против 12,4%, $p < 0,05$). В структуре препаратов, так же частота использования off label была ниже, чем в общей популяции детей с течением инфекционных процессов другой локализации (цефазолин 1,5% в сравнение с 8,9% в общей популяции инфекционных больных, цефепим 10,8% в сравнение с 13,4% и азитромицин 0,5% в сравнение с 7,3%, $p < 0,05$).

Таблица 3.

Структура назначений off label лекарственных препаратов этиотропной терапии в стартовой терапии инфекционной патологии в периоде новорожденности у детей, находящихся на стационарном лечении.

	Случаи ИМВС		Все случаи лечения инфекционной патологии	
	Количество случаев назначения	% от всех назначений терапии	Количество случаев назначения	% от всех назначений терапии
Стартовая off label терапия (% от всех off label назначений)	31	33,3	103	33
Стартовая off label терапия (% от всех случаев этиотропной терапии)	31	10	103	12,4
Цефазолин	3	1,5	28	8,9
Цефепим	21	10,8	42	13,4
Азитромицин	1	0,5	23	7,3
Меронем	6	3,1	10	3,2

Учитывая высокое количество off label назначений у детей с ИМВС встает вопрос о фармакоэкономической целесообразности такой терапии. Истории болезни детей с ИМВС были условно разделены на две группы: группа историй, где для лечения данной патологии использовались лекарственные препараты off label, и группа где все назначения были проведены согласно утвержденным инструкциям использования лекарственных средств.

На основании рекомендаций письма Минздравсоцразвития РФ от 26.01.2007г. №567- ВС «об организации медицинской помощи детям с инфекцией мочевыделительных путей» и проводилась оценка историй болезни (критерии для оценки описаны выше).

В ходе проведенных расчетов выявлено, что при лечении ИМВС с использованием off label назначений достоверно выше число койко-дней ($13,3 \pm 6,1$ против $9,7 \pm 3,0$, $p < 0,05$), чаще проводился общий анализ крови ($3,5 \pm 1,6$ против $2,6 \pm 1,1$, $p < 0,05$), анализ мочи по Нечипоренко ($1,9 \pm 1,7$ против $1,4 \pm 1,3$, $p < 0,05$), биохимический анализ крови ($2,1 \pm 1,4$ против $1,5 \pm 0,8$, $p < 0,05$), чаще определялись уровни острофазных белков – С-реактивного белка и прокальцитонина ($1,0 \pm 0,8$ против $0,7 \pm 0,3$, $p < 0,05$), коагулограмма ($0,8 \pm 0,3$ против $0,5 \pm 0,1$, $p < 0,05$), посев крови ($0,8 \pm 0,5$ против $0,4 \pm 0,2$, $p < 0,05$), анализ цереброспинальной жидкости (лабораторный + микробиологический + ПЦР) ($1,0 \pm 0,6$ против $0,5 \pm 0,2$, $p < 0,05$), рентген органов грудной клетки ($1,0 \pm 0,9$ против $0,6 \pm 0,6$, $p < 0,05$), чаще привлекались консультанты ($1,7 \pm 1,4$ против

1,2±1,2, p<0,05). При использовании лекарственных средств, назначенных с соблюдением утвержденной инструкции по применению стоимость лечения в среднем, составляла 82310±28460 рублей, а при использовании лекарственных средств, назначаемых off label стоимость лечения, составила 113410±55310 рублей, (p<0,05). Таким образом назначение лекарственных средств с нарушением инструкции по их применению привело к удорожанию лечения в 1,4 раза.

Важной характеристикой в оценке эффективности off label назначений лекарственных препаратов является частота развития нежелательных реакций и влияние их на стоимость лечения, за счет необходимости назначения дополнительных лекарственных средств.

Нежелательные реакции, рассматриваемые в исследовании - это реакции в виде аллергической сыпи и гастроинтестинальные проявления, число которых составило 98% от всех нежелательных реакций при использовании лекарственных средств, рисунок 4.

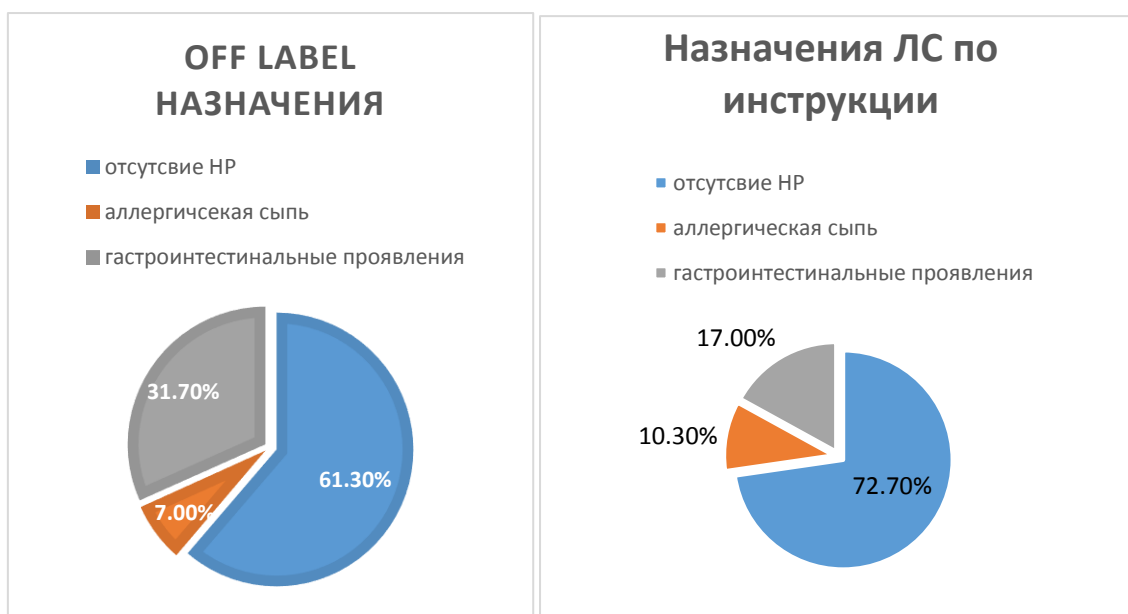


Рисунок 4. Частота развития нежелательных реакций у новорожденных детей с течением ИМВС, находящихся на стационарном лечении при проведении лекарственной терапии off label и согласно утвержденной инструкции по применению.

Примечания: p<0,05, достоверные различия между группами. ЛС – лекарственные средства, НР – нежелательные реакции.

На представленной диаграмме видно, что частота развития нежелательных реакций при назначении препаратов off label для лечения ИМВС у новорожденных, составляет 38,7%, в то время как при назначении лекарственных средств согласно утвержденной инструкции по применению частота нежелательных реакций составила 27,3% (p<0,05). Таким образом частота развития нежелательных реакций при использовании лекарственных препаратов off label у новорожденных детей для лечения ИМВС в 1,4 раза

выше, чем при использовании лекарственных средств, применяемых по утвержденной инструкции.

Одной из задач данного исследования являлась оценка экономических последствий неблагоприятного течения беременности у женщин, чьи дети имели ИМВС в периоде новорожденности. Оценка проводилась путем расчетов прямых затрат на ведение патологической беременности и оказания помощи новорожденным детям с ИМВС, находящихся на стационарном лечении.

Структура патологии течения беременности с расчетом уровня дополнительных затрат на ведение беременности у женщин, чьи дети находились на стационарном лечении с ИМВС в периоде новорожденности, представлена в таблице 4.

Таблица 4.

Структура патологии беременности и фармакоэкономический анализ удорожания оказания помощи на ведение беременности у женщин, чьи дети находились на стационарном лечении с течением ИМВС в периоде новорожденности.

Патология беременности	Частота, %	Дополнительные затраты *1	Удорожание
Физиологическое течение	5,7	-	0
Угроза прерывания*2	23,3	2 вызова СМП + 2 раза стационарное лечение + гестаген амбулаторно	28 281,10
Гестоз	1,6	СМП + стационарное лечение + экстракт валерианы и Актовегин амбулаторно	25 471,60
Пиелонефрит	8,8	СМП + стационарное лечение	23 943,20
Токсикоз	11,4	Экстракт валерианы и Метоклопромид амбулаторно + 4 амбулаторных посещения по поводу заболевания	4 081,90
Вагиноз	6,7	2 амбулаторных посещения по поводу заболевания + местные противомикробные средства	2 412,30
Вирусная инфекция	14,5	2 амбулаторных посещения по поводу заболевания + парацетамол, интерферон альфа, антиконгестанты амбулаторно	2 352,40
Анемия	8,8	Фолиевая кислота + вит. Е + препараты железа + Рутазид	898,30
Тяжелое течение (угроза прерывания + токсикоз, гестоз,	19,2	2 вызова СМП + 2 раза стационарное лечение + 4 амбулаторных посещения по поводу заболевания + Экстракт	55 200,60

анемия, вагиноз, вирусная инфекция и пиелонефрит)		валерианы + Метоклопромид + Актовегин + Фолиевая кислота + вит. Е + препараты железа + Рутазид + местные противомикробные средства + парацетамол + интерферон альфа + антиконгестанты амбулаторно	
---	--	---	--

Примечания: *1 название всех лекарственных средств приведено в виде международных непатентованных названий; *2 – количество госпитализаций 2,0±1,2; СМП – скорая медицинская помощь.

На основании представленных в таблице данных видно, что к наибольшему росту затрат на оказание медицинской помощи во время беременности приводят такие осложнения как угроза прерывания, гестоз и пиелонефрит (обострение хронического или впервые возникший). Эти патологии являются и самыми значимыми в факторах риска развития инфекционной патологии в периоде новорожденности.

Для сравнения затрат на лечение и обследование у новорожденных с ИМВС были отобраны те случаи, где затраты на медицинские технологии во время беременности были самыми высокими, а также отмечалась высокая частота встречаемости данного осложнения: угроза прерывания беременности, гестоз, пиелонефрит, вирусная инфекция в т.ч. обострение герпес вирусной инфекции, тяжелое течение беременности. Для сравнения затрат использовались расценки на оказание медицинской помощи в ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ».

Так лечение ИМВС у новорожденного при физиологическом течение беременности в среднем составило 88770±43760 рублей, при угрозе прерывания 114320±70340 рублей, при гестозе - 110520±57900 рублей, при пиелонефрите беременной - 93090±33960 рублей, при вирусной инфекции - 95020±41920 рублей, при тяжелом течение беременности (угроза прерывания, токсикоз, гестоз, анемия, вагиноз, вирусная инфекция и пиелонефрит) - 115 010±55 510 рублей.

На основании проведенного сравнения видно, что при физиологическом течение беременности у женщин, уровень затрат на оказание медицинской помощи новорожденному ребенку с ИМВС, находящемуся на стационарном лечении был самым низким. Это еще раз подтверждает, что наличие патологии течения беременности является предиктором развития тяжелых инфекционных осложнений у ребенка в периоде новорожденности. К значимому удорожанию (в 1,3 раза, $p < 0,05$) медицинской помощи новорожденным с ИМВС приводит угроза прерывания беременности и тяжелое течение беременности (угроза прерывания, токсикоз, гестоз, анемия, вагиноз, вирусная инфекция и пиелонефрит), у женщин, беременность которых протекала с развитием гестоза стоимость лечения ИМВС у новорожденных была больше в 1,2 раза ($p < 0,05$),

чем стоимость лечения у новорожденных детей при физиологическом течении беременности.

Основными показателями за счет которых происходит увеличения стоимости лечения ИМВС у новорожденного ребенка, рожденного от матери с патологическим течением беременности (угроза прерывания, гестоз, тяжелое течение (токсикоз+ угроза + гестоз+ анемия + вагиноз + пиелонефрит + вирусная инфекция) – это удлинение койко-дня (в 1,3 раза, $p < 0,05$), более частое исследование крови на уровень острофазных белков (С-реактивный белок и прокальцитонин) (в 2 раза, $p < 0,05$), посев мочи (в 1,3 раза, $p < 0,05$), проведение и анализ люмбальной пункции (в 1,8 раза, $p < 0,05$), а также привлечение консультантов (в 1,9 раза, $p < 0,05$).

Такие осложнения течения беременности как пиелонефрит (обострение хронического или впервые возникший) и вирусная инфекция в т.ч. обострение герпес вирусной инфекции не приводило к значимому удорожанию медицинских технологий при оказании медицинской помощи новорожденным с течением инфекции мочевыделительной системы, рожденным от этих матерей.

ВЫВОДЫ

1. Число здоровых женщин к моменту наступления беременности составило 24,9%. Число женщин, все беременности которых заканчивались родами, было 22%, имевших в анамнезе хотя бы один аборт - 21,7%. Физиологическое течение беременности зарегистрировано в 7% случаев. Воспалительные заболевания в органах малого таза выявлялись у 17,7% женщин; женщины этой группы были старше, чем без воспалительных заболеваний в органах малого таза ($p < 0,05$); в анамнезе предшествующие беременности заканчивались абортом в 28,8% случаев, самопроизвольным выкидышем – 13%; дети рождались с низкой массой тела в 36,4% случаев; частота развития местных воспалительных заболеваний у новорожденных составила 71%.

2. Дети, рожденные путем операции кесарева сечения (28,2%), были недоношенными в 31,9% случаев (через естественные родовые пути -9,8%), 29,6% находились на искусственном вскармливании (13,7% в группе сравнения), чаще отмечалась реализация внутриутробного инфицирования в виде энтероколита 31,9% (против 17,2%). Во всех случаях $p < 0,05$.

3. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании (17,9%), имели средний срок госпитализации 16 дней (27 на естественном вскармливании), у 31,2% детей были проблемы с прибавкой массы тела; оценка по шкале Апгар на 1 мин была ниже (4,3 против 5,6 баллов соответственно). Все отличия достоверны с $p < 0,05$.

4. Частота использования препаратов, назначенных off label для лечения инфекции мочевыделительных путей у новорожденных детей, составляет 51%.

5. Использование лекарственных средств off label приводит к увеличению стоимости обследования и лечения в 1,4 раза по сравнению со стоимостью лечения и обследования препаратами назначенных по утвержденной

инструкции ($p < 0,05$). Частота развития нежелательных реакций при использовании лекарственных средств, назначенных off label в 1,4 раза выше, чем при лечении лекарственными средствами с соблюдением утвержденной инструкции ($p < 0,05$).

6. Развития осложнений беременности приводит к увеличению стоимости оказания медицинской помощи новорожденным детям с течением инфекции мочевыделительной системы: угроза прерывания беременности – в 1,3 раза ($p < 0,05$), гестоз – 1,2 раза ($p < 0,05$), тяжелое течение беременности (угроза прерывания, токсикоз, гестоз, анемия, вагиноз, вирусная инфекция, пиелонефрит) – 1,3 раза ($p < 0,05$). Пиелонефрит (обострение хронического или впервые выявленный) – не приводит к значимому удорожанию неонатальной медицинской помощи детям с течением инфекции мочевыделительной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проведение клинических исследований по рассмотрению вопроса об уменьшении возрастных ограничений по применению лекарственных средств, наиболее часто применяющихся для лечения инфекционной патологии у новорожденных.

2. Целесообразно проводить раннее выявление и коррекцию факторов риска развития инфекционной патологии на прегравидарном этапе у женщин, во время беременности, что позволит снизить риск развития инфекционной патологии у детей и стоимость оказания медицинской помощи детям с течением инфекции мочевыделительной системы в период новорожденности.

2. Проведение дополнительного обучения врачей, работающих с новорожденными (неонатологи, педиатры, реаниматологи), принципам доказательной фармакотерапии. В случае невозможности самостоятельного назначения лекарственного препарата для лечения, необходимо призывать на помощь клинических фармакологов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шулакова, О.А. Инфекция мочевыделительной системы в периоде новорожденности / О.А. Шулакова, К.Г. Гуревич, С.К. Зырянов // VII международная конференция Современные аспекты реабилитации в медицине. – Ереван, 2015. – с. 428.

2. Шулакова, О.А. Факторы риска развития инфекции мочевыделительной системы в периоде новорожденности / О.А. Шулакова, Н.П. Вайнштейн, К.Г. Гуревич, С.К. Зырянов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015.- Том 60, №4. – с. 219.

3. Шулакова, О.А. Новорожденные с течением инфекции мочевыделительной системы / О.А. Шулакова, Н.П. Вайнштейн, Е.А. Британишская, Ю.Ю. Митина, К.Г. Гуревич, С.К. Зырянов // Теория и практика современной медицины. -2015. – с. 92-95

4. Шулакова, О.А. Прединдикторы развития инфекции мочевыделительной системы в периоде новорожденности / О.А. Шулакова, К.Г. Гуревич, С.К. Зырянов // Материалы X ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество». – М., 2015. – с. 26-27.

5. Шулакова, О.А. Фармакоэкономическая оценка инфекции мочевыделительных путей у новорожденных, рожденных от матерей с патологическим течением беременности / О.А. Шулакова, К.Г. Гуревич, С.К. Зырянов // Кубанский научный медицинский вестник. -2016. - №2. –с. 156-161.

6. Шулакова, О.А. Прединдикторы инфекционной патологии в периоде новорожденности / О.А. Шулакова, К.Г. Гуревич, С.К. Зырянов // Кубанский научный медицинский вестник – 2015 - №6. – с. 130-138.

7. Шулакова, О.А. Факторы риска развития инфекционной патологии у новорожденных детей / О.А. Шулакова, К.Г. Гуревич // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Том №14, №1. – с. 14-18

8. Шулакова, О.А. Использование лекарственных средств Off label при лечении инфекции мочевыделительной системы у новорожденных / О.А. Шулакова, С.К. Зырянов, К.Г. Гуревич // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Том № 78, №12. – с. 38-40

9. Шулакова, О.А. Факторы риска развития инфекции мочевыделительной системы в период новорожденности / О.А. Шулакова, К.Г. Гуревич, С.К. Зырянов// MaterialyXIMezinarodnivedecko- praktickaconference “VedaATechnologie: KrokDoBudoucnosti”. – 2015. – с. 8-11.