

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-211-212-1-2-61-66

УДК 616-053.32-085:612.017.1

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОБОГАЩЁННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Гүлжан Ж. БАЙГАЗИЕВА, <https://orcid.org/0000-0003-1724-8419>,
Карлыгаш Б. ЖУБАНЫШЕВА, <https://orcid.org/0000-0002-4222-661X>,
Акмарал К. БАЛГАНБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0003-4285-3725>,
Маржан А. ОТЕБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0001-5037-2177>,
Куралай К. КУЗЕРБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0002-6785-8939>,
Дильдора С. КЕНЖАЕВА, <https://orcid.org/0000-0003-3813-8219>,
Балжан М. БЕКТЕНБАЙ, <https://orcid.org/0000-0002-3229-9268>,
Роза Р. АРХАБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0003-3698-6476>

НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

Для иммунной системы недоношенного новорожденного характерны количественные и функциональные особенности, не позволяющие оптимально реагировать на многочисленные патогенные микроорганизмы, на фоне которых в процессе родов и в первые часы после рождения они контактируют с огромным количеством ранее неизвестных ему экзогенных антигенов вирусной, бактериальной и грибковой природы. Это и доказывает актуальность поиска новых направлений эффективной профилактики смертности и тяжелой заболеваемости недоношенных новорожденных путем изменения подхода к комплексной терапии детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ).

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность применения в адъювантной терапии обогащенных внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) у детей с ЭНМТ и ОНМТ новорожденных при инфекционных поражениях легких.

Материал и методы. Проведены ретроспективное изучение и статистический анализ первичной медицинской документации «История развития новорожденного» и «Истории родов» 49 недоношенных новорожденных, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ и реализовавших внутриутробную и неонатальную пневмонию, вторую группу составили 66 детей с аналогичной патологией, в лечении которых не использовалась терапия обогащенными иммуноглобулинами. Набор ретроспективного материала проводился в период с 1 января по 31 декабря 2019 года на базе перинатального центра Карасайской центральной районной больницы Алматинской области.

Результаты и обсуждение. Анализировано 49 историй развития новорожденных детей с внутриутробной и неонатальной пневмонией, все дети получили стандартный комплекс лечения, включающий антибактериальную, инфузионную и симптоматическую терапию. В качестве иммуномодулирующей терапии дети получили зарегистрированный и разрешенный от 0 месяцев препарат Пентаглобин. Применение внутривенных иммуноглобулинов изучалось в качестве метода лечения внутриутробной пневмонии и профилактики смертности новорожденных детей. Критериями для назначения препарата были клиника сепсиса, септикоподобного состояния, пневмонии, не поддающаяся стартовой антибактериальной терапии, прогрессирующий по данным рентгенологической картины, лабораторные изменения (лейкопения, лейкоцитоз, нейтропения в сочетании с высоким СРБ).

Выводы. Показана клиническая эффективность иммуномодулирующего препарата из группы обогащенных внутривенных иммуноглобулинов у 49 недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, реализовавших тяжелую внутриутробную и неонатальную пневмонию. Установлено, что включение обогащенного внутривенного иммуноглобулина в комплексную терапию больных с тяжелой неонатальной пневмонией приводит к купированию клинических проявлений, снижает риск устойчивости микроорганизмов к антибиотикам и риск летального исхода.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, экстремально низкая масса тела, очень низкая масса тела, неонатальная пневмония, обогащенные внутривенные иммуноглобулины.

Для цитирования: Байгазиева Г.Ж., Жубанышева К.Б., Балганбаева А.К., Отебаева М.А., Кузержбаева К.К., Кенжаева Д.С., Бектенбай Б.М., Архабаева Р.Р. Опыт применения обогащенного иммуноглобулина в адъювантной терапии у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела // Медицина (Алматы). - 2020. - №1-2 (211-212). - С. 61-66. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-211-212-1-2-61-66

Контакты: Байгазиева Гүлжан Жолдасхановна, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней с курсом неонатологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: guljan73@mail.ru

Contacts: Gulzhan Zh Baygazieva, MD, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases with a Course of Neonatology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, e-mail: guljan73@mail.ru

Поступила: 04 04 2020

Рецензент: Мырзабекова Гулшара Туребековна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней, Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, e-mail: myrzabekova@rambler.ru

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ДЕНЕ САЛМАҒЫ ЭКСТРЕМАЛЬДЫ ТӨМЕН ЖӘНЕ ӨТЕ ТӨМЕН ШАЛА ТУЫЛҒАН
НӨРЕСТЕЛЕРДЕ БАЙЫТЫЛҒАН ИММУНОГЛОБУЛИНДЕРДІ
АДЪЮВАНТТЫ ТЕРАПИЯДА ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

Гүлжан Ж. БАЙҒАЗИЕВА, <https://orcid.org/0000-0003-1724-8419>,
Қарлығаш Б. ЖҰБАНЫШЕВА, <https://orcid.org/0000-0002-4222-661X>,
Ақмарал К. БАЛҒАНБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0003-4285-3725>,
Маржан А. ӨТЕБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0001-5037-2177>,
Құралай Қ. КУЗЕРБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0002-6785-8939>,
Дильдора С. КЕНЖАЕВА, <https://orcid.org/0000-0003-3813-8219>,
Балжан М. БЕКТЕНБАЙ, <https://orcid.org/0000-0002-3229-9268>,
Роза Р. АРХАБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0003-3698-6476>

«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Шала туылған нәрестенің иммундық жүйесі босану процесінде және босанғаннан кейінгі алғашқы сағаттарда бұрын таныс болмаған вирустық, бактериялық және саңырауқұлақ сипаттағы экзогенді антигендермен байланысу фондында патогендік микроорганизмдерге оңтайлы жауап беруге мүмкіндік бермейтін сандық және функционалдық ерекшеліктерімен сипатталады. Бұл дене салмағы өте төмен және өте төмен балаларды кешенді емдеуге деген көзқарасты өзгерту арқылы шала туылған нәрестелерде өлім-жітімнің және ауыр сырқаттанудың алдын алудың жаңа бағыттарын іздеудің өзектілігін дәлелдейді.

Зерттеудің мақсаты. Өкпенің инфекциялық зақымдануында экстремальды төмен және өте төмен дене салмағындағы нәрестелерде байытылған көктамыршілік иммуноглобулиндердің адъювантты терапиясының тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау.

Материал және әдістері. Экстремальды төмен және өте төмен дене салмағындағы ауыр жатыршылық және неонатальді пневмония туындаған 49 шала туылған нәрестенің «Жаңа туылған нәрестенің даму тарихы» және «босану тарихы» алғашқы медициналық құжаттарына ретроспективті зерттеу және статистикалық талдау жүргізілді, екінші топты ұқсас патологиясы бар, емінде байытылған көктамыршілік иммуноглобулиндер қолданылмаған 66 бала құрады. Ретроспективті материал жинау Алматы облысы Қарасай орталық ауруханасының перинаталды орталығы негізінде 2019 жылдың 1 қаңтарынан 31 желтоқсанына дейін жүргізілді.

Нәтижелері және талқылауы. Жаңа туған нәрестелердің жатыршылық және неонатальді пневмониясы дамыған 49 оқиғасы талданды, барлық балалар стандартты емдеу пакетін алды, оның ішінде бактерияға қарсы, инфузиялық және симптоматикалық терапия.

Иммуномодуляторлық терапия ретінде балалар 0 айдан бастап тіркелген және рұқсат етілген «Пентоглобин» препаратын алды. Көктамыршілік иммуноглобулиндерді қолдану жатыршылық пневмонияны емдеу әдісі және жаңа туылған нәрестелерде балалар өлімінің алдын алу әдісі ретінде зерттелген. Препараттарды тағайындау критерийлері: сепсис клиникасы, септика тәрізді жағдай, алғашқы антибиотикалық терапияға көнбейтін, рентгенологиялық картинасы өршіген пневмония, зертханалық өзгерістер (лейкопения, лейкоцитоз, жоғары СРБ -мен бірге нейтропения) болды.

Қорытынды. Экстремальды төмен және өте төмен дене салмағындағы ауыр жатыршылық және неонатальді пневмония туындаған 49 шала туылған нәрестеде байытылған көктамыршілік иммуноглобулиндер тобынан иммуномодуляторлық препараттың клиникалық эффективтілігі көрсетілген. Ауыр неонатальді пневмониямен науқастардың комплексті терапиясына байытылған көктамыршілік иммуноглобулиндерді қосу клиникалық белгілердің тоқтауына алып келеді, микроорганизмдердің антибиотиктерге тұрақтылық дамуын және өлім қаупін төмендетеді.

Негізгі сөздер: шала туылған нәресте, экстремальды төмен дене салмағы, өте төмен дене салмағы, неонатальді пневмония, байытылған көктамыршілік иммуноглобулиндер.

SUMMARY

EXPERIENCE OF APPLICATION OF ENRICHED IMMUNOGLOBULIN IN ADJUVANT THERAPY
IN PREMATURE CHILDREN WITH EXTREMELY LOW AND VERY LOW BODY WEIGHT

Gulzhan Zh BAIGAZIEVA, <https://orcid.org/0000-0003-1724-8419>,
Kuralay K KUZERBAYEVA, <https://orcid.org/0000-0002-6785-8939>,
Karlygash B ZHUBANYSHEVA, <https://orcid.org/0000-0002-4222-661X>,
Akmaral K BALGANBAYEVA, <https://orcid.org/0000-0003-4285-3725>,
Marzhan A OTEBAYEVA M, <https://orcid.org/0000-0001-5037-2177>,
Dildora S KENZHAYEVA, <https://orcid.org/0000-0003-3813-8219>,
Balzhan M BEKTENBAY, <https://orcid.org/0000-0002-3229-9268>,
Rosa R ARKHABAYEVA, <https://orcid.org/0000-0003-3698-6476>

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

The immune system of a premature newborn is characterized by quantitative and functional features that do not allow it to respond optimally to numerous pathogenic microorganisms against which during contact and during the first hours after birth they come into contact with a huge number of exogenous antigens of a viral, bacterial and fungal nature that were not previously known to him. This proves the relevance of the search for new directions for the effective prevention of mortality and severe morbidity in premature infants by changing the approach to the complex treatment of children with extremely low and very low body weight.

Objective. To evaluate the effectiveness and safety of enriched intravenous immunoglobulins (IVIg) in children with extremely low body weight and very low birth weight in infants with lung infections in adjuvant therapy.

Material and methods. A retrospective study and statistical analysis of the primary medical documentation "History of the development of the newborn" and "History of childbirth" of 49 preterm infants born with extremely low and very low body weight with intrauterine and neonatal pneumonia was carried out, the second group consisted of 66 children with a similar pathology, in the treatment of which enriched immunoglobulin therapy was not used. The collection of retrospective material was carried out from January 1st to December 31st, 2019 on the basis of the perinatal center of the Karasai central district hospital of the Almaty region.

Results and discussion. We analyzed 49 stories of the development of newborn children with intrauterine and neonatal pneumonia, all children received a standard treatment package, including antibacterial, infusion and symptomatic therapy. As an immunomodulatory therapy, children received the Pentoglobulin drug, which was registered and allowed from 0 months. The use of intravenous immunoglobulins has been studied as a method of treating intrauterine pneumonia and preventing the death of newborns children. The criteria for prescribing the drug were a sepsis clinic, a septic-like condition, pneumonia that did not give rise to initial antibiotic therapy, progressing according to the X-ray picture, laboratory changes (leukopenia, leukocytosis, neutropenia in combination with high CRP).

Conclusions. The clinical efficacy of the use of an immunomodulating drug from the groups of enriched intravenous immunoglobulins in 49 premature infants with extremely low and very low body weight, with severe intrauterine and neonatal pneumonia was shown. It has been established that the inclusion of enriched intravenous immunoglobulin in the complex therapy of patients with severe neonatal pneumonia leads to a relief of clinical manifestations, a decrease in the risk of resistance of microorganisms to antibiotics and the risk of death.

Keywords: premature infants, extremely low body weight, very low body weight, neonatal pneumonia, enriched intravenous immunoglobulins.

For reference: Baigazieva GZh, Kuzerbayeva KK, Zhubanysheva KB, Balganbayeva AK, Otebayeva MA, Kenzhayeva DS, Bektenbay BM, Arkhabayeva RR. Experience of application of enriched immunoglobulin in adjuvant therapy in premature children with extremely low and very low body weight. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;1-2(211-212):61-66. (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-211-212-1-2-61-66

Благодаря совершенствованию реанимационной службы, фармакологическим и технологическим вмешательствам во всем мире отмечается тенденция к снижению показателей младенческой смертности среди детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ). В структуре неонатальной смертности среди недоношенных детей остается высоким удельным вес инфекционной патологии, так в 2015 году от инфекции во всем мире умер один миллион новорожденных [1]. По данным И.В. Курносенко, «морфологически подтвержденная внутриматочная инфекция была установлена в 77,8% случаев» [2]. Качество жизни будущего поколения напрямую зависит от состояния новорожденного при рождении, а точнее его зрелости. По данным ВОЗ каждый год в мире около 15 миллионов новорожденных рождаются недоношенными, однако 6,7% из них погибает от осложнений. Несмотря на широкие согласованные международные усилия, неонатальные инфекции продолжают оставаться основной причиной смертности в возрасте до 28 дней. Улучшение глобального доступа к медицинской помощи наряду с продолжающимся выполнением санитарных мер может суще-

ственно снизить неонатальную смертность. Тем не менее, несмотря на оптимальную медицинскую помощь, неонатальные инфекции остаются распространенными даже в развитых странах, особенно у недоношенных детей с низким весом при рождении [3]. Для иммунной системы недоношенного новорожденного характерны количественные и функциональные особенности, не позволяющие оптимально реагировать на многочисленные патогенные микроорганизмы, на фоне которых в процессе родов и в первые часы после рождения они контактируют с огромным количеством ранее незнакомых ему экзогенных антигенов вирусной, бактериальной и грибковой природы. Это и доказывает актуальность поиска новых направлений эффективной профилактики смертности и тяжелой заболеваемости недоношенных новорожденных путем изменений подхода к комплексной терапии детей с ЭНМТ и ОНМТ.

Цель данного исследования - оценка эффективности и безопасности применения в адьювантной терапии обогащенных внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) у детей с ЭНМТ и ОНМТ новорожденных при инфекционных поражениях легких.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведены ретроспективное изучение и статистический анализ первичной медицинской документации «История развития новорожденного» и «Истории родов» 49 недоношенных, новорожденных родившихся с ЭНМТ и ОНМТ и реализовавших внутриутробную и неонатальную пневмонию, вторую группу составили 66 детей с аналогичной патологией, в лечении которых не использовалась терапия обогащенными иммуноглобулинами. Набор ретроспективного материала проводился в период с 1 января по 31 декабря 2019 года на базе перинатального центра Карасайской центральной районной больницы Алматинской области. Используются данные официальных статистических отчетов, результаты экспертизы вносились в таблицу Microsoft EXCEL XP, с обозначением необходимых параметров исследования, статистическая обработка материала включала традиционные параметрические методики (программное обеспечение Statistica 6,0). Из анализируемых историй были исключены случаи врожденных пороков развития, хромосомные патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

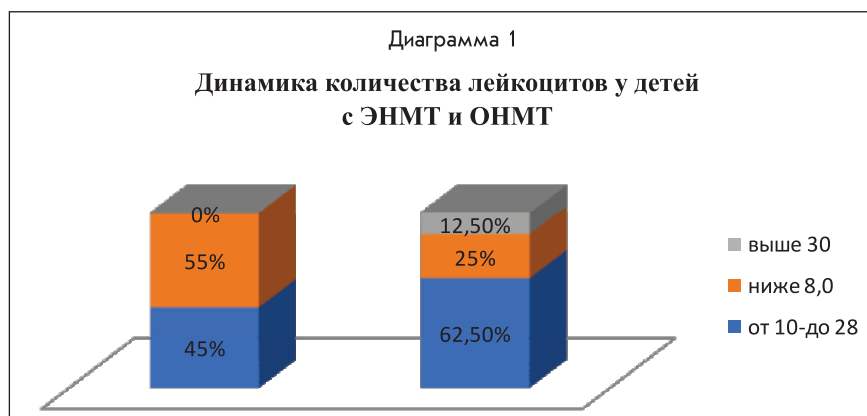
Проанализировано 49 историй развития новорожденных детей с внутриутробной и неонатальной пневмонией, все дети получили стандартный комплекс лечения, включающий антибактериальную, инфузионную и симптоматическую терапию. В качестве иммуномодулирующей терапии дети получали зарегистрированный и разрешенный к применению от 0 месяцев жизни препарат Пентаглобин. Новорожденным детям от 3 до 10 суток жизни вводили препарат в дозе 5 мл/кг массы тела в сутки, ежедневно, трехкратно, со скоростью введения не более 5 мл/кг/ч. Случаев реакции на введение препарата не наблюдалось.

У новорожденных детей с учетом незрелости их адаптивной иммунной системы основное значение в обеспечении противоиной защиты принадлежит факторам врожденного иммунитета – нейтрофилам, моноцитам, дендритным клеткам и пр. Как известно, регистрируемые при бактериальных инфекциях изменения в периферической крови в виде лейкоцитоза и нейтрофилии направлены, с одной стороны, на нейтрализацию микроорганизмов, с другой – на локализацию воспалительного процесса. Однако, в ряде случаев при бактериальных инфекциях наблюдается не рост, а уменьшение числа лейкоцитов и нейтрофилов, неизбежно приводящее к снижению санирующей эффективности всего звена врожденного иммунитета и неспособности локализовать инфекцию [4].

В наших исследованиях в ОАК крови недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении (анализ проводился через 2 часа после рождения) у 55% детей количество лейкоцитов составляло менее $8 \times 10^9/\text{л}$, и у 44,8% детей отмечается нейтропения, 45% детей имели количество лейкоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$ и у 55,2% количество нейтрофилов

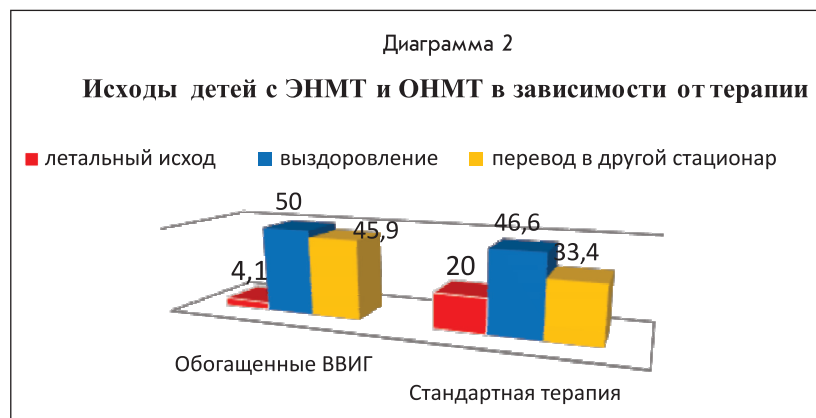
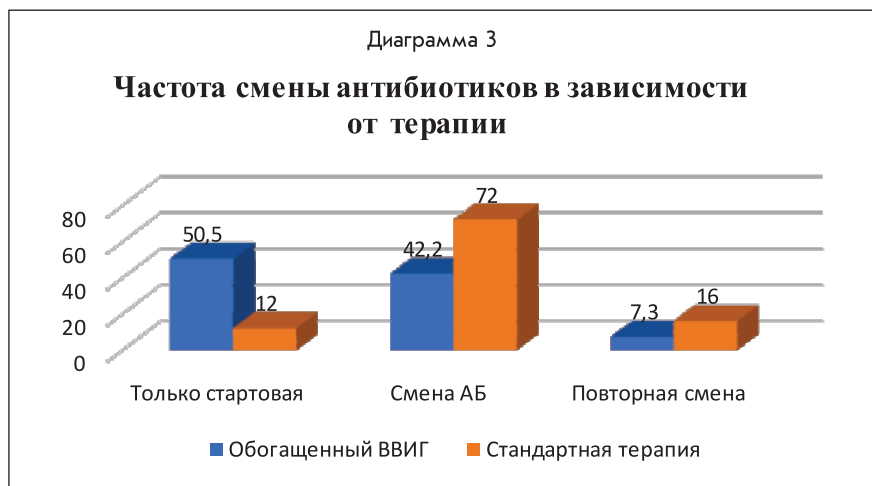
соответствовало возрастным нормам. Мы попытались понять общую динамику изменений лейкоцитов, в связи с чем провели анализ количества лейкоцитов в динамике, который проводился через 24 часа после рождения, где у 62,5% недоношенных детей количество лейкоцитов повысилось до физиологической нормы, а у 25% лейкопения стала более выраженной и составила в среднем $4,5 \times 10^9/\text{л}$. Такая направленность изменений лейкоцитов, с одной стороны, вполне ожидаема и связана с результатом истощения сравнительно небольшого резерва нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге, вплоть до момента его восстановления за счет усиления процесса гранулоцитопоэза, с другой стороны, данная тенденция связана с реализацией инфекции во внутриутробном периоде. Из числа детей, которым был выставлен диагноз: внутриутробная и неонатальная пневмония, лишь 12,5% детей отреагировали выраженным лейкоцитозом (в среднем $36 \times 10^9/\text{л}$), что еще раз подчеркивает низкий уровень реагирования врожденного иммунитета у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.

В биохимическом анализе концентрация С-реактивного белка в крови через 12 часов после рождения у 70% детей была отрицательной, умеренное увеличение отмечалось у 28,5% детей, но через 24 часа повышенная концентрация С-реактивного белка отмечалась у 51,5% детей (31,5% детей, количество детей со значительной концентрацией увеличилось с 1,5% до 20%).



Таким образом, из нашего анализа следует, что 25% детей с ЭНМТ и ОНМТ не способны обеспечить противоиной защиту при бактериальных инфекциях, а 45% детей не ответили реакцией на воспалительный процесс в организме, лишь 12,5% имели ответную реакцию со стороны белой крови. По данным литературы у 6–8% всех новорожденных, поступивших в отделения интенсивной терапии, чаще всего «идиопатическая нейтропения недоношенных» обычно самоограничена, и риск заражения у этих новорожденных неясен и может проходить самопроизвольно [5], с другой стороны, наличие нейтропении у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ повышает риск развития сепсиса и увеличивает смертность особенно при длительной и тяжелой нейтропении [6]. Применение внутривенных иммуноглобулинов изучалось в качестве метода лечения внутриутробной пневмонии и профилактики смертности новорожденных детей. Критериями для назначения препарата были клиника септикоподобного состояния, пневмонии, не поддающиеся старто-

вой антибактериальной терапии, прогрессирующие по данным рентгенологической картины, лабораторным изменениям (лейкопения, лейкоцитоз, нейтропения в сочетании с высоким СРБ). С теоретических позиций обогащенный внутривенный иммуноглобулин должен повышать способность недоношенных детей бороться с инфекцией. В опубликованном систематическом обзоре продемонстрировано, что применение иммуноглобулина у новорожденных с сепсисом может улучшить результаты лечения, он оказался эффективнее стандартных внутривенных иммуноглобулинов в снижении смертности, в то время как его профилактическое использование не сопровождалось какими либо преимуществами в клиническом отношении [7]. Анализ 49 случаев детей с ОНМТ и ЭНМТ, получивших и иммуномодулирующую терапию, не выявил особой разницы между детьми контрольной группы в числе выздоровевших и переведенных детей в другие стационары, но достоверная разница отмечается в показателях летальности и составила 4,1% в группе детей, получивших обогащенные иммуноглобулины, а в контрольной группе летальность составила 20%.



Нами также был проведен анализ полученной антибактериальной терапии в исследуемой и контрольной группах.

Дети, получившие и иммуномодулирующую терапию обогащенными иммуноглобулинами, в 50,5% случаев остались на стартовой антибактериальной терапии, замена антибактериальной терапии отмечалась в 42,2% случаев, тогда как в группе детей, не получивших иммуномодулирующую терапию, замена антибактериальной терапии была проведена в 72% случаев. В группе детей, получивших обогащенные иммуноглобулины, повторная замена антибактериальной терапии проводилась в 7,3% случаев, в контрольной группе повторная замена антибактериальной терапии была в 2 раза больше и составила 16%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Lawn J.E., Blencowe H., Oza S., You D., Lee A.C., Waiswa P., Lalli M., Bhutta Z., Barros A.J., Christian P., Mathers C., Cousens

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ позволил сделать выводы о том, что обогащенный внутривенный иммуноглобулин Пентаглобин дает положительный эффект при комплексном лечении детей с ЭНМТ и ОНМТ, реализовавших внутриутробную и неонатальную пневмонию, что видно в сравнительных данных по случаям частоты благоприятного исхода. Детям, получившим иммуномодулирующую терапию в 50% случаев оказалось достаточно стартовой антибактериальной терапии, что может способствовать снижению риска устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, а также следует отметить отсутствие побочных эффектов у всех детей, получивших иммуномодулирующую терапию.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Байгазиева Гүлжан Жолдасхановна, Жубаньшева Карлыгаи Биржановна – разработка концепции и дизайна исследования, составление программы отбора и проведение ретроспективного анализа по историям развития новорожденных детей, одобрение окончательной версии статьи.

Балганбаева Акмарал Куньшбековна, Отебаева Маржан Айтказиевна – сбор информации и обработка материалов исследования.

Кузурбаева Құралай., Кенжаева Дильдора, Бектенбай Балжан, Архабаева Роза - свод, первичная обработка данных пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1 Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee AC, Waiswa P, Lalli M, Bhutta Z, Barros AJ, Christian P, Mathers C, Cousens SN, Every

- S.N., Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet Every Newborn Study Group // Lancet*. - 2014 Jul 12. - Vol. 384 (9938). - P. 189-205. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7. [PubMed]
- 2 Курносенко И.В., Долгушина В.Ф., Сандакова Е.А. Инфекционная патология репродуктивного тракта у беременных женщин // *Человек. Спорт. Медицина*. - 2017. - Т. 17, № 1. - С. 46–56. DOI: 10.14529/hsm170105
- 3 Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Walsh M.C., Carlo W.A., Shankaran S. et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012 // *JAMA*. - 2015 Sep 8. - Vol. 314(10). - P. 1039-51. DOI: 10.1001/jama.2015.10244. [PubMed]
- 4 Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Мустафин И.Г., Бойчук С.В., Сатрутдинов М.А., Андреева А.А., Любин С.А., Агапова И.В. Особенности иммунитета у новорожденных детей с локализованными и генерализованными формами бактериальных инфекций // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. - 2015. - №5ю - С.168–173
- 5 Maheshwari A. Neutropenia in the Newborn // *Curr Opin Hematol*. - 2014 Jan. - Vol. 21(1). - P. 43–49. DOI: 10.1097/МОН.00000000000000010
- 6 Christensen R.D., Calhoun D.A., Rimsza L.M. A practical approach to evaluating and treating neutropenia in the neonatal intensive care unit // *Clin. Perinatol*. - 2000. - Vol. 27 (3). - P. 577–601. DOI: 10.1016/s0095-5108(05)70040-3
- 7 Федяева В.К., Реброва О.Ю. Систематический обзор эффективности Пентаглобина в предотвращении смертности от любых причин при бактериальных инфекциях и сепсисе у детей до двух лет // *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. - 2016. - Том 9, № 1. - С. 50-57. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.1.050-057>
- Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014 Jul 12; 384(9938):189-205. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7. [PubMed]
- 2 Kurnosenko IV, Dolgushina VF, Sandakova EA. Infectious pathology of the reproductive tract in pregnant women. *Chelovek. Sport. Meditsina = Human. Sport. Medicine*. 2017;17(1):46-56 (In Russ.). DOI: 10.14529/hsm170105
- 3 Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1039-51. DOI: 10.1001/jama.2015.10244. [PubMed]
- 4 Khaertynov KhS, Anokhin VA, Mustafin IG, Boichuk SV, Satrutdinov MA, Andreeva AA, Lyubin SA, Agapova IV. Specific features of immunity in neonatal infants with localized and generalized bacterial infections. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015; 5: 168–173
- 5 Maheshwari A. Neutropenia in the Newborn. *Curr Opin Hematol*. 2014 Jan;21(1):43–49. DOI: 10.1097/МОН.00000000000000010
- 6 Christensen RD, Calhoun DA, Rimsza LM. A practical approach to evaluating and treating neutropenia in the neonatal intensive care unit. *Clin. Perinatol*. 2000;27(3):577–601. DOI: 10.1016/s0095-5108(05)70040-3
- 7 Fedyaeva VK, Rebrova OYu. Systematic review of Pentaglobin efficacy in preventing mortality in newborns and older children with bacterial infections and sepsis. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016;9(1):50-57 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.1.050-057>