

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЫХАЖИВАНИЯ ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

© С.А. Хмилевская¹, Н.И. Зрячкин¹, Е.С. Щербатюк¹, Е.И. Ермолаева², А.А. Реброва³

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов;

² ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области», Саратов;

³ ГАУЗ «Энгельсский перинатальный центр», Энгельс

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 2. – С. 81–88. doi: 10.17816/PED8281-88

Поступила в редакцию: 02.02.2017

Принята к печати: 28.03.2017

В работе освещены основные этиопатогенетические факторы риска рождения глубоконедоношенных детей (ГНД), присущие им патологические состояния. Обозначены критерии живорождения, принятые в РФ в 2011 г. согласно рекомендациям ВОЗ. Приведены статистические данные выживаемости ГНД, а также показатели смертности и других неблагоприятных исходов. Представлены данные литературы, посвященные международному опыту выхаживания таких детей и прогнозирования жизнеспособности новорожденных в зоне предела жизнеспособности (ЗПЖ). Отражены основные патологические состояния, характерные для детей, рожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), и способные привести к инвалидизации (поражение нервной, дыхательной систем, анализаторного аппарата и др.). Показаны значимость внутриутробных инфекций (ВУИ) в формировании инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ), место и особенности врожденного иммунитета в осуществлении противоинфекционной защиты и способы ее коррекции при тяжелых формах ИВЗ. Обоснована необходимость разработки дифференцированных программ лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию критических состояний и облегчение течения развившихся болезней.

Ключевые слова: глубоконедоношенные дети; выхаживание; зона предела жизнеспособности; инвалидизация; внутриутробные инфекции; врожденный иммунитет.

NURSING AND REHABILITATION OF VERY PRETERM INFANTS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

© S.A. Khmilevskaya¹, N.I. Zryachkin¹, E.S. Shcherbatyuk¹, E.I. Ermolaeva², A.A. Rebrova³

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia;

²Clinical perinatal center of Saratov region, Saratov, Russia;

³Perinatal center of Engels, Engels, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2017;8(2):81-88

Received: 02.02.2017

Accepted: 28.03.2017

The article deals with basic etiopathogenetic factors of birth of extremely premature infants, their malconditions, disease incidence. The authors give live birth criteria adopted in Russia in 2011 according to WHO recommendations. The article presents basic etiologic factors of prematurely born and the role of intrauterine infection (IUI) in the pathogenesis of this condition, also survival rate, mortality and adverse outcomes. These literatures devoted to the international experience of nursing of such children and forecasting of viability of newborns in the viability limit zone (VLZ) are provided. Reflects the basic malconditions typical of children with very low (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW) and leading to disability (damage to the nervous, respiratory system, analysis unit, etc). It is shown significance of IUI in the formation of infectious and inflammatory diseases (IID), the place and especially the innate immune system in the implementation of anti-infectious protection and ways of its correction in severe forms of EWI. Need of development of the differentiated programs of the treatment-and-prophylactic actions directed to correction of critical conditions and simplification of a course of the developed diseases is proved.

Keywords: extremely premature infants; nursing; viability limit zone; disability; prenatal infection; innate immunity.

Сохранение здоровья детского населения является приоритетной задачей здравоохранения Российской Федерации (РФ). В последние годы возросла актуальность проблемы недоношенности. Это связано в первую очередь с внедрением в нашей стране новых критериев живорожденности, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Согласно Приказу Минздравсоцразвития России № 1687н от 27 декабря 2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи» критерием рождения установлен срок беременности 22 недели и более; масса тела ребенка при рождении 500 граммов и более (или менее 500 граммов при многоплодных родах); длина тела ребенка при рождении 25 см и более (в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна)¹. Согласно рекомендациям ВОЗ ребенок, рожденный при сроках гестации от 22 до 27 недель и имеющий массу тела до 1000 граммов, входит в группу новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), а согласно Международной статистической классификации болезней (МКБ-10) относится к крайне незрелым детям (код P07.0); рожденные от 28 до 32 недель с массой до 1500 граммов — в группу новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ), рожденные от 33 до 37 недель с массой тела до 2000 граммов — новорожденные с низкой массой тела (НМТ).

Преждевременные роды являются серьезным акушерским осложнением, связанным с высоким риском перинатальной заболеваемости и смертности. Частота рождения глубоко недоношенных (ГНД) детей в разных странах и регионах РФ не всегда совпадает и составляет в среднем от 0,7 до 2 %, однако именно эта категория детей определяет более 45 % случаев смерти в перинатальном периоде [1, 3, 5]. Согласно статистическим данным МЗ РФ в 2015 г. в России доля детей с ЭНМТ составила 0,34 %, с ОНМТ — 0,66 % от числа детей, родившихся живыми [22].

Для преждевременных родов характерна многофакторность причин [30, 32, 37], основными из которых в настоящее время считаются: инфекция; экстрагенитальная патология матери, а также осложнения настоящей беременности; тромбофилические состояния; перерастяжение матки при пороках ее развития, при многоплодии и многоводии [37].

Значительной проблемой является высокая частота преждевременных родов вследствие развития внутриутробного инфицирования плода. По мнению

ряда авторов, основной причиной прерывания беременности в сроки 22–27 недель является инфекционная патология, при сроке беременности 28–33 недели она составляет 50 % случаев, с 34 недель преждевременные роды обусловлены в основном другими причинами [21]. Колобов А.В. и др. выявили инфицирование последа при ранних преждевременных родах в 100 % случаях, а при преждевременных родах на сроке беременности 28–36 недель — в 97 % при естественном родоразрешении и 92 % — при родоразрешении путем кесарева сечения [15].

Частота преждевременных родов, несмотря на расширяющийся спектр знаний относительно факторов риска и механизмов их развития, совершенствования способов диагностики, профилактики и комплексного лечения беременных, угрожаемых по развитию преждевременных родов, не только остается на высоких цифрах, но и имеет тенденцию к росту во многих странах мира, включая Россию [1, 4].

Внедрение в практику в последнее десятилетие новых высокоэффективных медицинских технологий привело к значительному увеличению выживаемости детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, несмотря на это, показатели смертности и инвалидизирующих расстройств остаются крайне высокими, достигая максимальных значений у новорожденных с ЭНМТ [17, 28]. Положительная динамика связана преимущественно с повышением выживаемости детей, родившихся после 27 недель гестации, нежели 25–26 недель. Дети со сроком гестации менее 24 недель чаще всего погибают [9].

Выживаемость ГНД детей выше при рождении в стационарах III уровня. Максимальные значения данного показателя наблюдаются в крупных мировых перинатальных центрах с высоким уровнем оказания медицинской помощи. В Японии, по данным S. Kusuda [34], в целом выживает около 90 % детей с массой тела менее 1500 граммов. Выживаемость детей до выписки из стационара в США составляет: при сроке гестации 26 недель и более — 70 %, а при сроке гестации 22–24 недели — 13 % [38]. В Великобритании на сроке гестации 22, 23, 24 и 25 недель выживает соответственно 1, 11, 26 и 44 % детей [7]. В Италии выживаемость новорожденных с ЭНМТ составляет 76 % [35].

Ряд исследований, проведенных в США, были посвящены изучению способности неонатологов правильно прогнозировать жизнеспособность новорожденных в зоне предела жизнеспособности (ЗПЖ) и в соответствии с этим определять целесообразность проведения реанимационных мероприятий в родовой комнате [39]. Наиболее важными критериями явились: жизнеспособность пациента, положительный ответ на первичную реанимацию

¹ О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи: Приказ Минздравсоцразвития России № 1687н от 27 декабря 2011 г. Доступен по: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/1245> (Дата обращения 13 ноября 2014 г.).

и качество жизни. Было установлено, что ЗПЖ у новорожденных соответствует весу при рождении 500–600 г и гестационному возрасту 23–24 недели. Вопрос о целесообразности и объеме реанимационных мероприятий у данного контингента должен решаться неонатологами непосредственно в родовой комнате в зависимости от состояния пациентов и их ответа на первичную помощь.

Несмотря на приведенные обнадеживающие данные по увеличению выживаемости глубоко недоношенных новорожденных, прогноз относительно показателей здоровья и качества жизни этих детей остается серьезным в связи с возможным развитием поздних осложнений и инвалидирующих расстройств.

Установлено, что перинатальная патология различных систем организма глубоко недоношенного ребенка характеризуется значительной тяжестью, разнообразием и комплексностью нарушений [28]. Основными патологическими состояниями, характерными для ГНД и способными привести к инвалидизации, являются поражение нервной (кровоизлияния в желудочки мозга 3–4-й степени, кистозная перивентрикулярная лейкомаляция), дыхательной систем (синдром дыхательных расстройств, бронхолегочная дисплазия), анализаторного аппарата (ретинопатия 3–4-й степени) и другие состояния (открытый артериальный проток, некротизирующий энтероколит, сепсис, расстройства питания, нарушения обмена веществ) [36, 40].

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) той или иной степени выраженности, по данным И.В. Виноградовой и др. [10], отмечается у 100 % детей малого срока гестации. Поражению нервной системы в структуре патологии новорожденных весом менее 1500 граммов уступают расстройства дыхания, в частности респираторный дистресс-синдром (РДС) и бронхолегочная дисплазия (БЛД), что наиболее характерно для детей с ЭНМТ (РДС — 37,5 %, БЛД — 13,5 %) [20]. БЛД у недоношенных со сроком гестации до 28 недель встречается в 3 раза чаще, чем у детей с гестационным возрастом 29–33 недели [23]. Несмотря на широкое внедрение профилактического использования сурфактанта у детей весом менее 1500 граммов, приведшего к увеличению выживаемости и снижению дальнейших осложнений со стороны бронхолегочной системы, распространенность данной патологии остается достаточно высокой, что связано с увеличением выживаемости детей с крайне низким весом [12, 24, 25].

Ретинопатия недоношенных — тяжелое витреоретинальное заболевание глаз недоношенных детей, приводящее к грубому нарушению зрительных

функций [10]. Частота развития слепоты или тяжелых нарушений зрения среди ГНД зависит от гестационного возраста и составляет 1–2 % при сроке гестации 26–27 недель и 4–8 % при сроке гестации менее 25 недель [33].

Значимое место в структуре заболеваемости и причин смертности детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении занимают инфекционные болезни, в развитии и клиническом течении которых ведущую роль играет состояние иммунной системы.

В последние годы появились работы, посвященные изучению механизмов противоинфекционной защиты у ГНД. Интерес к данной проблеме обусловлен высокой уязвимостью таких детей в плане развития различных инфекционно-воспалительных заболеваний (локализованные и генерализованные формы: ранний и поздний неонатальный сепсис, пневмонии, гнойные менингиты, недифференцированные локализованные ВУИ и т. д.), имеющих зачастую неблагоприятный прогноз, и необходимостью поиска путей эффективной профилактики и комплексного лечения данной патологии [20, 29].

Особую проблему представляют госпитальные инфекционные заболевания, частота развития которых в РФ среди детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении широко варьирует (от 20 до 45 %) и находится в обратной зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении [2, 16]. Это обусловлено высокой потребностью глубоко недоношенных детей в инвазивных манипуляциях при лечении и уходе, длительным пребыванием в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также особенностями иммунной системы, связанными с ее незрелостью [14, 26]. Развитие госпитальных инфекций, как правило, значительно ухудшает прогноз для недоношенного ребенка.

Основными особенностями иммунитета ГНД, способствующими высокой инфекционной заболеваемости, являются низкие показатели факторов как специфической, так и неспецифической резистентности организма [27]. По данным Б.Г. Чариповой [31], для детей с ЭНМТ характерны лейко- и нейтропения, низкое содержание таких острофазных белков, как лактоферрин, ферритин, гаптоглобин; низкий уровень ИФН- γ на фоне повышенной экспрессии CD95, как показателя готовности к апоптозу, и увеличение концентрации СРБ.

У детей, рожденных до 30 недель гестации, отмечаются наименьшие показатели уровня иммуноглобулинов, при этом иммуноглобулины классов А и М практически отсутствуют [11]. С увеличением гестационного возраста отмечена четкая тенденция к повышению концентрации всех фракций иммуноглобулинов [13].

Повышенную склонность детей малого гестационного возраста к инфекционно-воспалительным заболеваниям ряд авторов также связывает с дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, который к тому же играет не последнюю роль в патогенезе и исходах постгипоксических и деструктивных изменений ткани головного мозга. В работе О.В. Лебедевой и др. [18] установлено, что концентрация в сыворотке крови про- и противовоспалительных цитокинов у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ не зависит от массы тела и гестационного возраста, а связана с характером перинатальных осложнений. В их исследовании увеличение концентраций интерлейкина-10 (ИЛ-10) и рецепторного антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1РА) в сыворотке крови отмечалось у новорожденных с РДС на первой неделе жизни на фоне умеренного повышения интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α). Более высокие показатели ИЛ-1РА и ИЛ-10 на фоне умеренного увеличения концентрации ИЛ-6 без статистически значимого повышения ИЛ-1 α в сыворотке крови были характерны для новорожденных с пневмониями (в сравнении с РДС). «Цитокиновый шторм» с неконтролируемой выработкой как про-, так и противовоспалительных цитокинов типичен для генерализованного гнойно-септического процесса. Авторы считают, что прогностически неблагоприятными для ГНД являются высокие уровни ИЛ-10 и ИЛ-1РА и крайне низкие концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови, так как повышенная выработка противовоспалительных цитокинов, поначалу играющих роль естественных ограничителей избыточного воспаления, в дальнейшем может приводить к тяжелой иммуносупрессии и генерализации инфекции [18].

В условиях выраженной незрелости иммунной системы у ГНД в качестве противoinфекционной защиты возрастает роль фило- и онтогенетически более ранних неспецифических факторов защиты, в первую очередь системы интерферона [6, 14]. Однако синтез γ -интерферона у ГНД также значительно снижен, а в сыворотке крови циркулирует значительное количество «раннего» интерферона, который отличается по физико-химическим и биологическим свойствам от интерферонов, синтезируемых клетками взрослого организма: гидрофобностью, сниженными антивирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами [19]. Действие «раннего» интерферона направлено не столько на защиту, сколько на развитие и дифференциацию клеток плода. Уменьшение способности новорожденных к синтезу γ -интерферона способствует нарушению показателей иммунорегуляторного индекса в сторону преобладания супрессорной активности Т-лимфоцитов и снижению киллерной активности клеток. Целесообразным в данной ситуации является

включение в комплексную терапию тяжелых форм инфекционно-воспалительных заболеваний препаратов интерферона, что благоприятно сказывается на течении инфекционного процесса у новорожденных с малым сроком гестации и позволяет сократить длительность антибактериальной терапии [19]. Есть положительный опыт местного использования препаратов интерферона у детей с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ с целью профилактики и лечения ОРВИ [8].

Таким образом, широкий спектр и тяжесть патологических состояний ГНД, с трудом поддающихся коррекции, несмотря на современные технологии выхаживания, и зачастую инвалидизирующих их, диктуют необходимость разработки дифференцированных программ лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию критических состояний и облегчение течения развившихся болезней. В настоящее время в отечественной литературе не освещены в должной мере параметры функционирования иммунной системы и нюансы ее становления у ГНД. Учитывая высокую распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний среди новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, нередко обуславливающих неблагоприятные исходы, в том числе летальные, актуально дальнейшее изучение данной проблемы с разработкой рекомендаций, направленных на коррекцию иммунного статуса таких детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Евсюкова И.И. Дискуссионные проблемы преждевременных родов и выхаживания детей с экстремально низкой массой // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 9. – № 3. – С. 183–189. [Aylamazyan EK, Evsyukova II. Diskussionnye problemy prezhdevremennykh rodov i vykhazhivaniya detey s ekstremal'no nizkoy massoy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2011;9(3):183-189. (In Russ.)]
2. Александрович Ю.С., Гордеева В.И. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей. – СПб.: Элби-СПб, 2010. – С. 282–285. [Aleksandrovich YuS, Gordeeva VI. Intensivnaya terapiya infektsionnykh zabolevaniy u detey. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2010. P. 282-285. (In Russ.)]
3. Альбицкий В.Ю., Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х., Терлецкая Р.Н. Смертность новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2010. – № 2. – С. 16–21. [Al'bitskiy VYu, Baybarina EN, Sorokina ZKh, Terletskaya RN. Smertnost' novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhranenie*. 2010;(2):16-21. (In Russ.)]

4. Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2011. – № 6. – С. 6–9. [Baybarina EN, Degtyarev DN. Perekhod na novye pravila registratsii rozhdeniya detey v sootvetstvii s kriteriyami, rekomendovannymi Vsemirnoy organizatsiey zdorvookhraneniya: istoricheskie, mediko- ekonomicheskie i organizatsionnye aspekty. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011;(6):6-9. (In Russ.)]
5. Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х. Исходы беременности в сроке 22–27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации // *Вопросы современной педиатрии*. – 2011. – Т. 10. – № 1. – С. 17–20. [Baybarina EN, Sorokina ZKh. Iskhody beremennosti v sroke 22-27 nedel' v medi-tsinskikh uchrezhdeniyakh Rossiyskoy Federatsii. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2011;10(1):17-20. (In Russ.)]
6. Белоусова Т.В. Становление иммунной системы у детей в различных условиях внутриутробного развития и в неонатальном периоде: Лекции по педиатрии. Т. 9. Иммунология. – М.: РГМУ, 2010. – С. 80–89. [Belousova TV. Stanovlenie immunnoy sistemy u detey v razlichnykh usloviyakh vnutriutrobnogo razvitiya i v neonatal'nom periode. *Lektsii po pediatrii*. T. 9. Immunologiya. Moscow: RGMU; 2010. P. 80-89. (In Russ.)]
7. Валиулина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Кривкина Н.Н. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела // *Вестник современной клинической медицины*. – 2013. – Т. 1. – № 6. – С. 34–41. [Valiulina AY, Akhmadeeva EN, Kryvkinan. Problemy i perspektivy uspeshnogo vykhazhivaniya i rehabilitatsii detey, rodivshikhsya s nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013;1(6):34-41. (In Russ.)]
8. Васильева Т.П., Чаша Т.В., Шилова Н.А., и др. Об опыте клинического применения препарата «Гриппферон®», капли назальные» у недоношенных детей: Информационно-методическое письмо. – Иваново, 2011. [Vasil'eva TP, Chasha TV, Shilova NA, et al. Ob opyte klinicheskogo primeneniya preparata "Grippferon®, kapli nazal'nye" u nedonoshennykh detey. *Informatsionno-metodicheskoe pis'mo*. Ivanovo; 2011. (In Russ.)]
9. Виноградова И.В., Краснов М.В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни // *Вестник современной клинической медицины*. – 2013. – Т. 6. – Вып. 1. – С. 20–25. [Vinogradova IV, Krasnov MV. Sostoyanie zdorov'ya detey s ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii v otdalennyye periody zhizni // *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013;6(1):20-25. (In Russ.)]
10. Виноградова И.В., Краснов М.В., Ногтева Л.Г. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении // *Практическая медицина*. – 2008. – № 31. – С. 67–69. [Vinogradova IV, Krasnov MV, Nogteva LG. Katamnestichekoe nablyudenie za det'mi s ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii. *Prakticheskaya meditsina*. 2008;(3)1:67-69. (In Russ.)]
11. Володин Н.Н., ред. Неонатология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Volodin NN, red. Neonatologiya: natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)]
12. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: Автореферат дис... д-ра мед. наук. – М., 2010. [Davydova IV. Formirovanie, techenie i iskhody bronkhologochnoy displazii u detey. [dissertation] Moscow; 2010. (In Russ.)]
13. Зимица Е.П. Иммунологические показатели у новорожденных детей различного гестационного возраста // *Материалы X конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»*. – 2006. – С. 214–215. [Zimina EP. Immunologicheskie pokazateli u novorozhdennykh detey razlichnogo gestatsionnogo vozrasta. In: *Materialy X kongressa pediatrov Rossii "Aktual'nye problemy pediatrii"*. (conference proceedings) 2006. P. 214-215. (In Russ.)]
14. Кешишян Е.С., Малиновская В.В. Особенности системы интерферона у новорожденных // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. – 2006. – Т. 3. – № 3. – С. 12–17. [Keshishyan ES, Malinovskaya VV. Osobennosti sistemy interferona u novorozhdennykh. *Vestnik pediatricheskoy farmakologii i nutritsiologii*. 2006;3(3):12-17. (In Russ.)]
15. Колобов А.В., Меркулова А.И., Цинзерлинг В.А. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности // *Журнал инфектологии*. – 2015. – № 1. – С. 47–52. [Kolobov AV, Merkulova AI, Tsinzerling VA. Infektsionnye porazheniya posleda kak prichina nevynashivaniya beremennosti. *Zhurnal infektologii*. 2015;(1):47-52. (In Russ.)]
16. Краснополянский В.И., Логутова Л.С., Малиновская В.В. Диагностика, профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных. – М.: Медицина, 2011. – С. 3–9. [Krasnopol'skiy VI, Logutova LS, Malinovskaya VV. Diagnostika, profilaktika i lechenie infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniy u novorozhdennykh. Moscow: Meditsina; 2011. P. 3-9. (In Russ.)]
17. Кривкина Н.Н., Ахмадеева Э.Н., Валиулина А.Я. Сравнительная характеристика здоровья детей младенческого возраста, родившихся недо-

- ношенными, в зависимости от массы тела при рождении // Вестник современной клинической медицины. Оригинальные исследования. – 2013. – Т. 6. – Вып. 1. – С. 26–30. [Kryukina NN, Akhmedeva EN, Valiulina AYа. Sravnitel'naya kharakteristika zdorov'ya detey mladencheskogo vozrasta, rodivshikhsya nedonoshennymi, v zavisimosti ot massy tela pri rozhdenii. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. Original'nye issledovaniya. 2013;6(1):26-30. (In Russ.)]
18. Лебедева О.В., Черкасов Н.С., Манжиева О.С. Значение системы цитокинов в иммунопатогенезе перинатальных осложнений у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7. – № 2. – С. 9–13. [Lebedeva OV, Cherkasov NS, Manzhieva OS. Znachenie sistemy tsitokinov v immunopatogeneze perinatal'nykh oslozhneniy u novorozhdennykh s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2012;7(2):9-13. (In Russ.)]
 19. Малиновская В.В. Онтогенез системы интерферона и проблемы терапии в неонатальном периоде // Интерферон-2011: Сборник научных статей. – М., 2012. [Malinovskaya VV. Ontogenez sistemy interferona i problemy terapii v neonatal'nom periode. In: *Interferon-2011. Sbornik nauchnykh statey*. Moscow; 2012. (In Russ.)]
 20. Мерзлова Н.Б., Курносков Ю.В., Винокурова Л.Н., Батурин В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 121–125. [Merzlova NB, Kurnosov YuV, Vinokurova LN, Baturin VI. Katamnez detey, rozhdennykh s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;(3):121-125. (In Russ.)]
 21. Милованов А.Г., Серова О.Ф. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности (руководство для врачей). – М.: Студия МДВ, 2011. – С. 186–194. [Milovanov AG, Serova OF. Prichiny i differentsirovannoe lechenie rannego nevyynashivaniya beremennosti (rukovodstvo dlya vrachey). Moscow: Studiya MDV; 2011. P. 186-194. (In Russ.)]
 22. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. – М., 2016. Доступен по: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskaya-informatsiya-minzdrava-rossii>. (Дата обращения 1 сентября 2016 г.). [Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatelnost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiyskoy Federatsii. Moscow; 2016. Dostupen po: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskaya-informatsiya-minzdrava-rossii>. (Data obrashcheniya 1 sentyabrya 2016 g.). (In Russ.)]
 23. Павлинова Е.Б., Кривцова Л.А., Синевич О.Ю. Прогнозирование риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 2. – С. 23–29. [Pavlinova EB, Krivtsova LA, Sinevich OYu. Prognozirovaniye riska razvitiya bronkholegochnoy displazii u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Pediatriya*. 2012;91(2):23-29. (In Russ.)]
 24. Ситко Л.А., Чернышев А.К., Торопченко В.Н., и др. Критерии тяжести и прогноза некротизирующего энтероколита у новорожденных // Детская хирургия. – 2003. – № 6. – С. 46–48. [Sitko LA, Chernyshev AK, Toropchenko VN, et al. Kriterii tyazhesti i prognoza nekrotiziruyushchego enterokolita u novorozhdennykh. *Detskaya khirurgiya*. 2003;(6):46-48. (In Russ.)]
 25. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: Руководство для практических врачей / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой, И.В. Давыдовой. – М.: ПедиатрЪ, 2013. [Sovremennyye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkholegochnoy displazii. *Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachey*. Ed by A.A. Baranova, L.S. Namazovoy, I.V. Davydovoy. Moscow: Pediatr; 2013. (In Russ.)]
 26. Суханова Л.П. Здоровье новорожденных детей России. – М.: Канон + РООИ «Реабилитация», 2007. [Sukhanova LP. *Zdorov'e novorozhdennykh detey Rossii*. Moscow: Kanon + ROOI "Reabilitatsiya"; 2007. (In Russ.)]
 27. Турова А.В., Кудряшова А.В., Чаша Т.В. Функциональное состояние моноцитов новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела // Дни иммунологии в СПб 2011. – СПб., 2011. – Т. 13. (№ 4–5). – С. 440–441. [Turova AV, Kudryashova AV, Chasha TV. Funktsional'noe sostoyanie monotsitov novorozhdennykh s nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela. In: *Dni immunologii v SPb 2011*. Saint Petersburg; 2011. Vol. 13(4-5). P. 440-441. (In Russ.)]
 28. Филькина О.М., Андреев О.Г., Долотова Н.В., Воробьева Е.А. Особенности состояния здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2. – № 3. – С. 18–21. [Fil'kina OM, Andreyuk OG, Dolotova NV, Vorob'eva EA. Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya detey, rodivshikhsya s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela, na pervom godu zhizni. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2011;2(3):18-21. (In Russ.)]
 29. Хаертынов Х.С., Анохин В.А. Механизмы противинфекционной защиты у новорожденных детей // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6. – Вып. 3. – С. 67–70. [Khaertynov KhS,

- Anokhin VA. Mekhanizmy protivoinfektsionnoy zashchity u novorozhdennykh detey. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013;6(3):67-70. (In Russ.)
30. Хмилевская С.А., Зрячкин Н.И., Щербатюк Е.С., Реброва А.А. Факторы риска и особенности инфекционной патологии у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Материалы XIV Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – М., 2015. – С. 64. [Khmilevskaya SA, Zryachkin NI, Shcherbatyuk ES, Rebrova AA. Faktory riska i osobennosti infektsionnoy patologii u detey, rozhdennykh s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoymassoytela. In: MaterialyXIVKongressa detskikh infektsionistov Rossii "Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki". (conference proceedings) Moscow; 2015. P. 64. (In Russ.)]
31. Чарипова Б.Г. Клинико-иммунологические особенности и характер микробной колонизации у детей с экстремально низкой массой тела при рождении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2013. [Charipova BG. Kliniko-immunologicheskie osobennosti i kharakter mikrobnoy kolonizatsii u detey s ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii. [dissertation] Ekaterinburg; 2013. (In Russ.)]
32. Bansil P, et al. Maternal and fetal outcomes among women with depression. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(2):329-334. doi: 10.1089/jwh.2009.1387.
33. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, et al. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs in 10 to 125 year 5 old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow5up study. *Pediatrics*. 2006;118:e1466-e1477. doi: 10.1542/peds.2006-1070.
34. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, et al. Morbidity and Mortality of Infants With Very Low Birth Weight in Japan: Center Variation. *Pediatrics*. 2006;118:1130-8. doi: 10.1542/peds.2005-2724.
35. Latini G, Felice C De, Giannuzzi R, et al. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 2013;8(1):69-73. doi: 10.1016/S0378-3782(13)70020-3.
36. Matern J. Mid- and long-term outcome of extremely infants: an analisis of prognostic factors. *Fetal Neonatal Med*. 2007;(6):468-471.
37. Melamed N, et al. Fetal gender and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(4):338-344. doi: 10.3109/14767050903300969.
38. Nakhla T, Imaizumi S, Saslow J, et al. The time to death for extremely low birth weight infants in the neonatal intensive care Unit. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology*. 2007;6(2).
39. Singh J, Fanaroff J, Andrews B, et al. Resuscitation in the "gray zone" of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes. *Pediatrics*. 2007;120:519-526. doi: 10.1542/peds.2006-2966.
40. Stoelhorst GM. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age 32 weeks); the Project On Preterm and Smail for Gestational Age infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics*. 2005;115(2):396-405. doi: 10.1542/peds.2004-1497.

◆ Информация об авторах

Светлана Анатольевна Хмилевская – д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии ФПК и ППС. ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: hmils@mail.ru.

◆ Information about the authors

Svetlana A. Khmilevskaya – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pediatrics of Rassing Skills Faculty. V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia. E-mail: hmils@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Николай Иванович Зрячкин – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра педиатрии ФПК и ППС. ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: nizryach@yandex.ru.

Екатерина Сергеевна Щербатюк – аспирант, кафедра педиатрии ФПК и ППС. ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: kate_sherbatuk@mail.ru.

Елена Ивановна Ермолаева – главный врач. ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области», Саратов. E-mail: pcso@yandex.ru.

Анастасия Анатольевна Реброва – главный врач. ГАУЗ «Энгельсский перинатальный центр», Энгельс. E-mail: mupc_en@mail.ru.

◆ Information about the authors

Nikolay I. Zryachkin – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pediatrics of Rassing Skills Faculty. V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia. E-mail: nizryach@yandex.ru.

Ekaterina S. Shcherbatyuk – Postgraduate Student, Department of Pediatrics of Rassing Skills Faculty. V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia. E-mail: kate_sherbatuk@mail.ru.

Elena I. Ermolaeva – Chief Medical Officer. Clinical Perinatal Center of Saratov Region, Saratov, Russia. E-mail: pcso@yandex.ru.

Anastasiya A. Rebrova – Chief Medical Officer. Perinatal Center of Engels, Engels, Russia. E-mail: mupc_en@mail.ru.