

Е.Н. Серебрякова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, И.А. Беляева^{2, 3}, Д.К. Волосников¹¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Хронические заболевания у детей дошкольного возраста, перенесших в неонатальном периоде критические состояния: одноцентровое когортное исследование

Контактная информация:

Серебрякова Елена Николаевна, доцент кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «ЮГМУ» Минздрава России

Адрес: 454080, Челябинск, ул. Воровского, д. 64, тел.: +7 (351) 260-74-57, e-mail: doctor-hit@yandex.ru

Статья поступила: 08.06.2018 г., принята к печати: 28.07.2018 г.

Предполагается, что тяжесть синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, может оказывать влияние на частоту хронических заболеваний в дошкольном возрасте. **Цель исследования** — изучить связь органических дисфункций у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния, с развитием хронических заболеваний в дошкольном возрасте. **Методы.** В исследование включали детей дошкольного возраста (6–7 лет), перенесших СПОН в неонатальном периоде. Тяжесть СПОН оценивали по шкале NEOMOD: ≥ 5 баллов — тяжелая дисфункция (основная группа), ≤ 4 баллов — умеренная (группа сравнения). Данные о частоте хронических заболеваний получены из истории развития ребенка (форма № 112/у), карты профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего (форма № 030-ПО/у-12), данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования, данных осмотра узкими специалистами. **Результаты.** В исследование включено 198 детей, из них 100 с тяжелыми и 98 с умеренными проявлениями СПОН. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, социальным факторам (возраст и уровень образования родителей), месту проживания (город/село). Хронические заболевания в дошкольном возрасте имели место в 54 и 26% случаев соответственно ($p < 0,001$). Наиболее частыми были психические расстройства и расстройства поведения — 40 и 16% ($p < 0,001$), в том числе грубая задержка психомоторного развития в 18 и 1% ($p < 0,001$) случаев соответственно; заболевания нервной системы — 30 и 14% ($p = 0,010$), в том числе детский церебральный паралич в 25 и 8% ($p = 0,002$) случаев соответственно; заболевания глаз и придаточного аппарата — 28 и 24% ($p = 0,517$), в том числе амблиопия в 8 и 3% случаев соответственно ($p = 0,113$). Инвалидность имела место в 19 (19%) случаях в основной группе и в 5 (5%) — в группе сравнения ($p = 0,003$). **Заключение.** Тяжелые проявления СПОН в неонатальном периоде ассоциируются с более высокой частотой грубой задержки психомоторного развития и детского церебрального паралича в дошкольном возрасте, чем умеренные проявления СПОН; тяжелые проявления СПОН не связаны с увеличением частоты патологии глаза и придаточного аппарата.

Ключевые слова: новорожденные, дети дошкольного возраста, синдром полиорганной недостаточности, хронические заболевания, недоношенность.

(Для цитирования: Серебрякова Е.Н., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Волосников Д.К. Хронические заболевания у детей дошкольного возраста, перенесших в неонатальном периоде критические состояния: одноцентровое когортное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (4): 300–309. doi: 10.15690/pf.v15i4.1944)

ОБОСНОВАНИЕ

Позитивная динамика численности детского населения в Российской Федерации, обусловленная повышением рождаемости с максимумом в 2012 г., в последние несколько лет характеризуется стагнацией и некоторым снижением, обусловленным снижением рождаемости [1]. Совершенствование медицинских технологий, применяемых в перинатологии, привело к значительному снижению перинатальной и неонатальной смертности [2], и в то же время к росту инвалидности, поэтому профилактика детской инва-

лидности и эффективная социальная и медицинская реабилитация детей с ограниченными возможностями здоровья остаются важным приоритетом социальной политики.

Стабилизация показателей общей заболеваемости детей в последние годы имеет место, однако уровень общей заболеваемости среди детей остается высоким [1]. Сохраняется на высоком уровне заболеваемость детей, обусловленная перинатальной патологией, ведущей к детской инвалидности и смертности. В 2016 г. общая заболеваемость среди детей в возрасте 0–14

лет в Российской Федерации составила 224 933,5, в том числе психические расстройства и расстройства поведения — 2859,1, болезни нервной системы — 9285,4 (на 100 000 населения) [1].

В последние десятилетия все больше оснований получает концепция «первых 1000 дней» [3] о ведущей роли стартовых этапов онтогенеза в происхождении отсроченной патологии. Неонатальный период является критическим для развития нервной системы, и воздействие повреждающих факторов в этот период (гипоксия, ишемия, инфекция) значительно увеличивает риск возникновения заболеваний нервной системы и психических расстройств [4–6]. Связь между тяжестью состояния ребенка в неонатальном периоде и частотой хронических заболеваний в школьном возрасте показана в ряде исследований [4, 6]. Как известно, успешное освоение школьной программы ребенком тесно связано с достигнутым к дошкольному возрасту уровнем нервно-психического развития и соматическим здоровьем [7]. В настоящее время остается недостаточно изученной взаимосвязь между частотой хронических заболеваний у детей дошкольного возраста и тяжестью состояния в неонатальном периоде. Использование валидированной шкалы оценки тяжести органных дисфункций NEOMOD, обладающей высокой прогностической ценностью [8, 9], обеспечивает высокий методологический уровень проведенного исследования.

Целью настоящего исследования было изучить связь органных дисфункций у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния, с развитием хронических заболеваний в дошкольном возрасте.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое когортное исследование с проспективной оценкой исходов.

Данная работа является частью исследования патогенеза критических состояний у новорожденных и возможности прогнозирования отдаленных исходов критических состояний, перенесенных детьми в неонатальном периоде. Согласно анализу частоты острых респираторных инфекций у детей дошкольного возраста более высокая распространенность выявлена среди детей с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) в неонатальном периоде [10].

Критерии соответствия

Критерии включения:

- развитие СПОН в возрасте от 0 до 7 сут жизни;
- возраст ребенка 6–7 лет на момент анализа частоты хронических заболеваний;
- информированное согласие законных представителей ребенка на использование в научных целях данных, полученных при клиническом, лабораторном, инструментальном обследовании.

Критерии невключения:

- пребывание ребенка в стационаре в неонатальном периоде менее 48 ч;
- фенотипические признаки хромосомных аномалий, подтвержденные кариотипированием;
- выявленные при обследовании врожденные пороки развития и наследственные заболевания;
- начало посещения школы ребенком.

Elena N. Serebryakova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{2,3}, Irina A. Belyaeva^{2, 3}, Dmitrii K. Volosnikov¹

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

³ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

The Prevalence of Chronic Diseases in Children who Have Undergone Critical Periods with A Different Severity of Organ Dysfunction in the Neonatal Period: A Retrospective Cohort Study

*It is assumed that the severity of the multiple organ dysfunctions syndrome (MODS) in children who have experienced critical conditions in the neonatal period may influence the prevalence of chronic diseases in the preschool age. **The aim of the study** was to study the relationship between the severity of organ dysfunction in children who had undergone critical conditions in the neonatal period, and the prevalence of chronic diseases in preschool age. **Methods.** The study included children with MODS, the severity of which was assessed on the NEOMOD scale (moderate dysfunction ≤ 4 points, severe ≥ 5 points). Data on the prevalence of chronic diseases were obtained from the history of the child's development (form № 112/y), a card for preventive medical examination of a minor (form № 030-PO/y-12), objective examination data, laboratory and instrumental survey methods, examination data by narrow specialists. **Results.** The study included 198 children, 100 of them with severe manifestations of SPON and 98 with moderate manifestations of SPON. The groups were comparable by sex, age, social factors (age and level of education of parents), place of residence (city/village). Chronic diseases in preschool age occurred in 54% and 26% of cases, respectively, $p < 0.001$. The most frequent were psychiatric and behavioral disorders: 40% and 16%, $p < 0.001$, including coarse psychomotor development delay (PDD) of 18% and 1%, $p < 0.001$; diseases of the nervous system: 30 and 14%, $p = 0.010$, including cerebral palsy (CP) 25% and 8%, $p = 0.002$; diseases of the eye: 28% and 24%, $p = 0.517$, including amblyopia 8% and 3% of cases, $p = 0.113$, respectively. Disability occurred in 19 (19%) cases in the main group, and in 5 (5%) cases in the comparison group ($p = 0.003$). **The conclusion.** Severe manifestations of MODS in the neonatal period are associated with a higher frequency of coarse PDD and CP in preschool age than mild manifestations of MODS, severe manifestations of MODS are not associated with an increase in the frequency of pathology of the eye.*

Key words: newborns, preschool children, polyorganic insufficiency syndrome, chronic diseases, prematurity.

(For citation: Serebryakova Elena N., Namazova-Baranova Leyla S., Belyaeva Irina A., Volosnikov Dmitrii K. The Prevalence of Chronic Diseases in Children who Have Undergone Critical Periods with A Different Severity of Organ Dysfunction in the Neonatal Period: A Retrospective Cohort Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (4): 299–309. doi: 10.15690/pf.v15i4.1944)

Диагностические критерии

СПОН устанавливали при поступлении ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при наличии признаков дисфункции ≥ 2 систем органов и ≥ 2 критериев синдрома системного воспалительного ответа [11, 12]. Наличие дисфункции определяли по шкале NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score, Неонатальная шкала оценки тяжести полиорганной недостаточности), оценивая состояние семи систем организма новорожденного (табл. 1).

Шкала позволяет оценить тяжесть органных дисфункций независимо от срока гестации, массы тела при рождении и инвазивности вмешательства на протяжении всего неонатального периода. При отсутствии признаков дисфункции системы органов присваивали 0 баллов, при умеренной дисфункции системы — 1 балл, при выраженной — 2 балла (см. табл. 1) [8, 9]. Высокая валидность шкалы NEOMOD показана в ряде исследований [13, 14]. Критериями системного воспалительного ответа считали следующие [12]:

- частоту сердечных сокращений <100 или >190 уд./мин;
- частоту дыхания >68 в минуту;
- температуру тела $<36^\circ\text{C}$ или $>38,5^\circ\text{C}$;
- общее количество лейкоцитов $>34 \times 10^9/\text{л}$.

Условия проведения

Исследование проведено в Челябинской областной детской клинической больнице (Челябинская ОДКБ): ОРИТ № 1 и № 2, педиатрическое отделение для новорожденных детей, консультативная поликлиника Челябинской ОДКБ. В исследование включали детей,

родившихся в 15 из 16 городских округов и в 25 из 27 муниципальных районов в учреждениях родовспоможения Челябинской области в период с сентября 2009 по май 2011 г. Дети находились под наблюдением с момента поступления в ОРИТ до выписки из стационара. Продолжительность наблюдения участием в исследовании не определялась.

Исходы исследования

Основной исход исследования: число случаев, структура и тяжесть хронических заболеваний у детей дошкольного возраста с разной тяжестью СПОН в раннем неонатальном периоде.

Дополнительные исходы исследования: число, структура и тяжесть случаев хронических заболеваний у детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, в зависимости от сроков гестации (доношенные/недоношенные) и этиологии органных дисфункций.

Методы регистрации исходов исследования

Тяжесть СПОН определяли с учетом максимальной оценки дисфункции систем по шкале NEOMOD, зарегистрированной в раннем неонатальном периоде. Выделяли детей с тяжелыми (оценка ≥ 5 баллов) и умеренными (≤ 4 баллов) проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде [8, 13].

На основании данных истории болезни изучали анамнестические и клинические данные, результаты лабораторного и инструментального обследования, особенности проведенного стационарного лечения. Анамнестические данные уточняли, проводя интервьюирование матерей

Таблица 1. Показатели, используемые для определения в неонатальном периоде дисфункции систем органов (шкала NEOMOD, адаптировано из [8])

Table 1. The indices used to determine the dysfunction of organ systems in the neonatal period (the NEOMOD scale, adapted from [8])

Система	Показатели
Центральная нервная система	0 — отсутствие ВЖК или ВЖК I ст. 1 — ВЖК II–III ст. 2 — кровоизлияние в паренхиму мозга, тяжелая гидроцефалия, ПВЛ, атрофия мозга
Гемостаз	0 — тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$ 1 — тромбоциты $30\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ 2 — тромбоциты $<30 \times 10^9/\text{л}$
Дыхательная система	0 — спонтанное дыхание без респираторной поддержки 1 — потребность в СДППД, фракция кислорода во вдыхаемом воздухе $>0,21$, SaO_2 88–94% при дыхании комнатным воздухом 2 — ИВЛ через интубационную трубку
Желудочно-кишечный тракт	0 — энтеральное питание или комбинация энтерального и парентерального питания 1 — полное парентеральное питание 2 — признаки ЯНЭК, перфорация кишечника
Сердечно-сосудистая система	0 — среднее АД в пределах нормы 1 — показана лекарственная терапия для поддержания АД 2 — лекарственная терапия не обеспечивает поддержание АД
Мочевыделительная система	0 — диурез >1 мл/кг в час 1 — диурез $0,2\text{--}1$ мл/кг в час 2 — диурез $<0,2$ мл/кг в час или проведение перитонеального диализа
Кислотно-основной баланс	0 — дефицит оснований <7 ммоль/л 1 — дефицит оснований $7\text{--}15$ ммоль/л 2 — дефицит оснований >15 ммоль/л

Примечание. ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние, ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция, СДППД — система дыхания под постоянным положительным давлением, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, SaO_2 — процент насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, ЯНЭК — язвенно-некротический энтероколит, АД — артериальное давление.

Note. ВЖК — intraventricular haemorrhage, ПВЛ — periventricular leukomalacia, СДППД — respiratory system with a constant positive airway pressure, ИВЛ — artificial lung ventilation, SaO_2 — arterial oxygen saturation, ЯНЭК — necrotizing enterocolitis, АД — arterial blood pressure.

включенных в исследование детей. Оценку по шкале NEOMOD проводили ежедневно, учитывали наилучшие показатели за прошедшие сутки.

Число случаев, структуру, тяжесть хронических заболеваний и наличие инвалидности оценивали на основании данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных данных, данных осмотра узкими специалистами. Анализировали данные, представленные в истории развития ребенка (форма № 112/у), карте профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего (форма № 030-ПО/у-12). Объективный осмотр включенных в исследование детей проводился в условиях консультативной поликлиники Челябинской ОДКБ, куда дети в возрасте 6–7 лет были приглашены на прием к педиатру на основании запроса на имя районных педиатров районов и округов Челябинска и Челябинской области. История развития ребенка (форма № 112/у) и карта профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего (форма № 030-ПО/у-12) предоставлялись также на основании официального запроса на имя районных педиатров районов и округов Челябинска и Челябинской области. Выявленные хронические заболевания у детей группировали по классам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВО «ЮГМУ» Минздрава России (протокол № 12 от 15.12.2011).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены с указанием медианы и 95% доверительного интервала (ДИ) для медианы. Для сравнения количественных при-

знаков в независимых группах использован критерий Манна–Уитни, для качественных признаков — точный тест Фишера (анализ основных результатов исследования) или критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на множественные сравнения (анализ дополнительных результатов исследования).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика полученных данных

С сентября 2009 по май 2011 г. в ОРИТ Челябинской ОДКБ было госпитализировано 292 новорожденных ребенка со СПОН. Летальный исход до выписки из стационара наступил в 48 (16,4%) случаях. Остальные дети ($n=244$) были выписаны под наблюдение педиатра по месту жительства. После выписки из стационара в 6 (2,5%) случаях из 244 было зафиксировано наступление, летального исхода: 5 — в грудном и раннем возрасте (4 случая смерти по причине тяжелого перинатального поражения центральной нервной системы, 1 — по причине тяжелой бронхолегочной дисплазии) и 1 — в дошкольном возрасте (несчастный случай — отравление угарным газом). Кроме того, в анализ исходов исследования не включены 40 (16,8%) детей из 238: 13 (5,5%) по причине переезда за пределы Челябинской области, 27 (11,3%) из-за отсутствия медицинской документации в медицинском учреждении по месту жительства детей. Таким образом, анализ числа случаев, структуры и тяжести хронических заболеваний проведен у 198 (83,2%) из 238 детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде.

Из 198 детей тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде имели место у 100 (основная группа), умеренные проявления СПОН — у 98 (группа сравнения). Группы были сопоставимы по полу, доле детей, родившихся недоношенными (до завершения 37-й нед гестации) и с низкой массой тела (табл. 2). Оценка по шкале APGAR на 1-й и 5-й мин

Таблица 2. Сравнительная характеристика детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде

Table 2. Comparative characteristics of children who underwent critical conditions in the neonatal period

Показатель	Тяжелый СПОН, $n=100$	Умеренно выраженный СПОН, $n=98$	p
Девочки, абс. (%)	38 (38)	42 (43)	0,563
Доношенные, абс (%), • гестационный возраст, нед	31 (31) 38 (38–39)	30 (31) 38 (38–39)	1,000 0,672
Недоношенные, абс (%), • гестационный возраст, нед	69 (69) 32 (30–33)	68 (69) 32 (30–34)	1,000 0,645
Оценка по шкале APGAR на 1-й мин, баллы • ≤ 3 балла, абс. (%)	4 (4–5) 27 (27)	5 (5–5) 19 (19)	0,368 0,136
Оценка по шкале APGAR на 5-й мин, баллы • < 7 баллов, абс (%)	6 (6–6) 41 (41)	6 (6–7) 34 (35)	0,045 0,161
Возраст при поступлении в ОРИТ, сут	3 (3–4)	3 (2–4)	0,456
Возраст на момент выписки из ЧОДКБ, сут	33 (29–41)	25 (22–32)	0,001
Масса тела при рождении, абс. (%) • НМТ (1500–2499 г) • ОНМТ (1000–1499 г) • ЭНМТ (< 1000 г)	49 (49) 14 (14) 4 (4)	38 (39) 15 (15) 6 (6)	0,192 0,953 0,733

Примечание. Тяжесть СПОН устанавливали на основании значений шкалы NEOMOD, при 2 баллах фиксировали тяжелые проявления, при 1 — умеренно выраженные. СПОН — синдром полиорганной недостаточности, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ЧОДКБ — Челябинская областная детская клиническая больница.

Note. The severity of MODS was established based on the NEOMOD scale values; severe manifestations were registered at 2 points, moderately expressed ones — at 1 point. СПОН — multiple organ dysfunction syndrome, ОРИТ — intensive care unit, ЧОДКБ — Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital.

после рождения была низкой у большинства включенных в исследование детей. Выявлены различия групп в оценке по шкале APGAR на 5-й мин после рождения: среди детей основной группы оценка по шкале APGAR <7 баллов имела место чаще, чем в группе сравнения. Сравнимые группы были сопоставимы по срокам поступления в ОРИТ с момента рождения. Вместе с тем детей с тяжелым СПОН позже выписывали из стационара (см. табл. 2).

В табл. 3 и 4 представлена структура перинатальной патологии у детей основной группы и группы сравнения в зависимости от срока гестации. Сравнимые группы имеют различия по частоте респираторного дистресс-синдрома, неонатального сепсиса, церебральной ишемии, у недоношенных детей — по частоте внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Различий по частоте врожденной пневмонии, менингита, неонатальной аспирации мекония, задержки внутриутробного развития не обнаружено. Следует отметить, что у всех включенных в исследование детей имела место сочетанная патология перинатально-го периода.

РДС как этиологический фактор СПОН с умеренными проявлениями значительно чаще встречался у новорожденных группы сравнения, в то время как в основной группе преобладала частота неонатального сепсиса, имевшего тяжелые проявления СПОН, вероятно, в связи с более интенсивной активацией системного воспалительного ответа.

Всем детям, включенным в исследование, в неонатальном периоде проводилась этапная терапия в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями, включающая в себя по показаниям оксигенотерапию, респираторную поддержку, инотропную поддержку; инфузионную терапию, парентеральное питание, энтеральное питание с учетом толерантности желудочно-кишечного тракта; антибактериальную терапию; по показаниям проводились гемотранфузионная терапия, введение иммуноглобулинов.

Диагноз бронхолегочной дисплазии на момент выписки из отделения новорожденных Челябинской ОДКБ имел место у 35 (35%) детей основной группы и у 9 (9%) группы сравнения ($p=0,000$). Легкая степень бронхолегочной дисплазии имела место в 24 случаях в основной

Таблица 3. Структура перинатальной патологии у доношенных детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде

Table 3. The structure of perinatal pathology in term infants who underwent critical conditions in the neonatal period

Показатель	Основная группа n=31	Группа сравнения n=30	p*
РДС, абс. (%)	12 (39)	25 (83)	0,001
Врожденная пневмония, абс. (%)	2 (7)	1 (3)	1,000
Менингит, абс. (%)	2 (7)	2 (7)	1,000
САМ, абс. (%)	18 (58)	16 (53)	0,799
Неонатальный сепсис, абс. (%)	13 (42)	2 (7)	0,002
ЦИ, I / II / III степени, абс. (%)	7 (23)/17 (55)/7 (23)	12 (40)/17 (57)/1 (3)	0,033*
ЗВУР, абс. (%)	2 (7)	3 (10)	0,671

Примечание. * — анализ частоты церебральной ишемии проводился для $df=2$ (от degrees of freedom — степень свободы). РДС — респираторный дистресс-синдром, САМ — синдром аспирации меконием, ЦИ — церебральная ишемия, ЗВУР — задержка внутриутробного развития.

Note. * — The analysis of the frequency of cerebral ischemia was carried out for $df=2$ (degrees of freedom). РДС — respiratory distress syndrome, САМ — meconium aspiration syndrome, ЦИ — cerebral ischemia, ЗВУР — intrauterine growth restriction.

Таблица 4. Структура перинатальной патологии у недоношенных детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде

Table 4. The structure of perinatal pathology in premature infants who underwent critical conditions in the neonatal period

Показатель	Основная группа n=69	Группа сравнения n=68	p*
РДС, абс. (%)	25 (36)	49 (72)	<0,001
Врожденная пневмония, абс. (%)	3 (4)	3 (4)	1,000
Менингит, абс. (%)	4 (6)	2 (3)	0,681
Неонатальный сепсис, абс. (%)	27 (39)	4 (6)	<0,001
ЦИ, I / II / III степени, абс. (%)	0 (0)/46 (67)/23 (33)	2 (3)/59 (87)/7 (10)	0,011*
ВЖК, абс. (%) I / II / III степени	8 (12)/17 (25)/10 (15)	11 (16)/2 (3)/0 (0)	<0,001*
ПВЛ, абс. (%)	24 (35)	4 (6)	<0,001
ЗВУР, абс. (%)	2 (3)	5 (7)	0,274

Примечание. * — анализ частоты церебральной ишемии и внутрижелудочковых кровоизлияний проводился для $df=2$. РДС — респираторный дистресс-синдром, ЦИ — церебральная ишемия, ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние, ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция, ЗВУР — задержка внутриутробного развития.

Note. * — The analysis of the frequency of cerebral ischemia and intraventricular haemorrhages was carried out for $df=2$. РДС — respiratory distress syndrome, ЦИ — cerebral ischemia, ВЖК — intraventricular haemorrhage, ПВЛ — periventricular leukomalacia, ЗВУР — intrauterine growth restriction.

Таблица 5. Особенности социального анамнеза детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде**Table 5.** Features of the social anamnesis of children who underwent critical conditions in the neonatal period

Показатель	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=98	p
Возраст матери, лет	27 (27–30)	26 (25–28)	0,278
Возраст отца, лет	29 (28–32)	28 (27–30)	0,269
Высшее образование, абс. (%)			
• у матери	15 (15)	20 (20)	0,355
• у отца	9 (9)	13 (13)	0,373
Неполная семья*	24 (24)	21 (21)	0,736
Место проживания (село), абс. (%)	38 (38)	54 (55)	0,387

Примечание. * — проживание только с одним из родителей.

Note. * — Living with only one parent.

группе и в 5 — в группе сравнения, средняя степень тяжести — в 9 и 3, тяжелая степень — в 2 и 1 соответственно ($p=0,529$).

В табл. 5 представлен социальный анамнез детей, включенных в исследование (возраст родителей указан на момент анализа распространенности хронических заболеваний). Сравнимые группы сопоставимы по возрасту родителей, распространенности высшего образования среди родителей, месту проживания, проживанию с одним из родителей.

Основные результаты исследования

Хронические заболевания были выявлены у 56 (56%) детей основной группы и у 26 (26%) группы сравнения ($p<0,001$). В табл. 6 представлено ранговое распределение выявленной хронической патологии у включенных в исследование детей по основным классам заболеваний. Ранжирование по частоте встречаемости хронических заболеваний проведено в основной группе детей; данные представлены в сопоставлении обеих групп участников исследования.

Таблица 6. Ранговое распределение хронических заболеваний у включенных в исследование детей по основным классам выявленных заболеваний**Table 6.** Rank distribution of chronic diseases among children enrolled in the study according to the main classes of diagnosed diseases

Класс заболеваний	Код по МКБ-10	Основная группа n=100, абс (%)	Группа сравнения n=98, абс (%)	p
Психические расстройства и расстройства поведения	F00–F99	40 (40)	16 (16)	0,001
Болезни нервной системы	G00–G98	30 (30)	14 (14)	0,01
Болезни глаза и его придаточного аппарата	H00–H59	28 (28)	23 (24)	0,517
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	E00–E90	16 (16)	5 (5)	0,011
Болезни крови и кроветворных органов, и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	D50–D89	13 (13)	10 (10)	0,348
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	M00–M99	10 (10)	4 (4)	0,088
Болезни органов пищеварения	K00–K93	10 (10)	1 (1)	0,005
Болезни органов дыхания	J00–J99	7 (7)	3 (3)	0,174
Болезни мочеполовой системы	N00–N99	4 (4)	0 (0)	0,121
Болезни системы кровообращения	I00–I99	2 (2)	0 (0)	0,254
Болезни уха и сосцевидного отростка	H60–H95	2 (2)	4 (4)	0,332
Болезни кожи и подкожной клетчатки	L00–L99	2 (2)	4 (4)	0,332

В структуре психических расстройств и расстройств поведения грубая задержка психомоторного развития в группе детей с тяжелым СПОН имела место в 18 (18%) случаях, в группе с умеренным СПОН — в 1 (1%) ($p<0,001$). Легкие и умеренные нарушения в психомоторной, эмоционально-вегетативной сфере, легкие и умеренные когнитивные нарушения имели место у 22 (22%) детей основной группы и у 15 (15%) группы сравнения ($p=0,153$).

В структуре заболеваний нервной системы наиболее частой нозологической формой был детский церебральный паралич (ДЦП) — у 25 (25%) детей с тяжелым СПОН и у 8 (8%) с умеренным СПОН ($p=0,001$). Следует отметить, что ДЦП был диагностирован у 18 из 19 детей с выявленной грубой задержкой психомоторного развития.

В структуре болезней глаза и его придаточного аппарата косоглазие имело место у 12 (12%) детей с тяжелым СПОН и у 11 (11%) с умеренным СПОН ($p=0,521$), гиперметропия — у 9 (9%) и 8 (8%) ($p=0,518$), астигматизм — у 4 (4%) и 8 (8%) ($p=0,177$), миопия — у 5 (5%) и 7 (7%) ($p=0,370$), амблиопия — у 8 (8%) и 3 (3%) детей ($p=0,113$).

соответственно. По поводу рубцовой ретинопатии недоношенных наблюдались у офтальмолога 6 (6%) детей с тяжелым СПОН; случаев рубцовой ретинопатии недоношенных среди детей с умеренным СПОН не было ($p=0,029$). Следует отметить, что у детей часто имела место сочетанная патология глаза и его придаточного аппарата.

В структуре заболеваний эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ низкорослость выявлена у 18 (18%) детей с тяжелым СПОН и 1 (1%) с умеренным СПОН ($p<0,001$), ожирение — у 3 (3%) и 6 (6%) ($p=0,329$), соответственно.

В структуре болезней крови и кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, во всех выявленных случаях имела место железодефицитная анемия легкой степени.

В структуре болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани наиболее распространенной нозологической формой были контрактуры суставов верхних и нижних конечностей — в 10 (10%) и 1 (1%) ($p=0,005$) случаях соответственно у детей основной группы и группы сравнения с тяжелыми формами ДЦП.

В структуре болезней органов пищеварения наиболее частой нозологической формой были хронические запоры — у 5 (5%) детей с тяжелым СПОН и 1 (1%) с умеренным СПОН ($p=0,111$). В 5 из 10 выявленных случаев заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с тяжелым СПОН хронический гастрит имел место в 3 (3%) случаях, желчнокаменная болезнь — в 1 (1%), синдром короткой кишки — в 1 (1%) (исход язвенно-некротического энтероколита, оперативное вмешательство в неонатальном периоде).

В структуре болезней органов дыхания выявлены бронхиальная астма у 5 (5%) и 2 (2%) ($p=0,231$), аллергический ринит — у 5 (5%) и 3 (3%) ($p=0,372$) детей с тяжелым и умеренным СПОН соответственно. Сочетание бронхиальной астмы и аллергического ринита имело место в большинстве выявленных случаев заболеваний органов дыхания.

У детей с тяжелым СПОН случаи диспансерного наблюдения имели место у 2 (2%) по поводу дисфункции синусового узла в структуре болезней системы кровообращения и у 4 (4%) по поводу инфекции мочевыводящих путей в структуре болезней мочеполовой системы. В структуре болезней уха и сосцевидного отростка наиболее частой нозологической формой была тугоухость — у 2 (2%) и 3 (3%) детей с тяжелым и умеренным СПОН соответственно ($p=0,490$). В структуре болезней кожи и подкожной клетчатки выявленной нозологической формой был atopический дерматит.

Инвалидность имела место у 19 (19%) детей с тяжелым СПОН и у 5 (5%) с умеренным СПОН ($p=0,003$). Из всех 24 случаев инвалидности на долю ДЦП пришлось 19 (80%).

Дополнительные результаты исследования

Частота грубой задержки психомоторного развития среди детей, родившихся доношенными ($n=61$), составила 5 (8%) случаев, среди родившихся недоношенными — ($n=137$) — 14 (10,2%) ($p=0,853$); частота ДЦП — 6 (10%) и 27 (19,7%) ($p=0,130$) соответственно.

Частота патологии глаза и придаточного аппарата среди детей, родившихся доношенными, составила 10 (16%) случаев, среди родившихся недоношенными — 41 (19,7%) ($p=0,031$). Средний срок гестации среди детей с выявленной патологией зрения ($n=51$) составил 32 (95% ДИ 31–33) нед, среди детей без патологии зрения ($n=147$) — 34 (95% ДИ 33–35) нед ($p=0,005$). Частота

патологии глаза и придаточного аппарата у недоношенных детей с выявленной ретинопатией ($n=77$) составила 34 (44%) случая, среди детей без ретинопатии ($n=60$) — 7 (12%) ($p<0,001$). Следует отметить, что частота рубцовой ретинопатии ($n=6$) из всех выявленных случаев ретинопатии недоношенных ($n=77$) составила 7,8% случаев. Рубцовая ретинопатия имела место у 6 из 11 детей с выявленной амблиопией.

Частота анемии среди детей, родившихся доношенными, составила 2 (3%) случая, среди родившихся недоношенными — 21 (15,3%) ($p=0,028$).

Статистически значимых различий по частоте заболеваний эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ, костно-мышечной системы и соединительной ткани, мочеполовой системы, системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения, заболеваний уха и сосцевидного отростка, кожи и подкожной клетчатки у включенных в исследование детей в зависимости от срока гестации не получено.

Среди детей, перенесших неонатальный сепсис ($n=46$), грубая задержка психомоторного развития имела место в 8 (17%) случаях, а среди детей без неонатального сепсиса в анамнезе ($n=152$) — в 11 (7,2%) ($p=0,078$), ДЦП, соответственно, — в 14 (30%) и 19 (12,5%) ($p=0,008$).

Среди детей, перенесших неонатальный сепсис, частота ВЖК II–III степени составила 10 (22%) случаев, ПВЛ — 9 (19%), церебральной ишемии III степени — 8 (17%); очень низкую и экстремально низкую массу тела (ОНМТ, ЭНМТ) при рождении имели 4 (9%) детей.

Среди недоношенных детей ($n=137$) с перенесенными в неонатальном периоде ВЖК II–III степени ($n=29$) грубая задержка психомоторного развития имела место в 9 (31%) случаях, среди детей без ВЖК ($n=89$) либо с ВЖК I степени ($n=19$) — в 5 (4,6%) ($p<0,001$). Частота ДЦП среди недоношенных детей с перенесенными ВЖК II–III степени составила 13 (45%) случаев, у детей без ВЖК или с ВЖК I степени — 14 (13%) ($p<0,001$).

Среди недоношенных детей с ПВЛ ($n=28$) частота грубой задержки психомоторного развития составила 13 (46%) случаев, среди детей без ПВЛ ($n=109$) — 1 (0,9%) ($p<0,001$), частота ДЦП, соответственно, — 18 (64%) и 9 (8,3%) ($p<0,001$).

Среди детей с бронхиальной астмой ($n=7$, в том числе 2 родившихся доношенными и 5 — недоношенными) в структуре перинатальной патологии в 4 случаях имел место неонатальный сепсис, в 2 — бронхолегочная дисплазия, в 1 — врожденная пневмония, в 1 — респираторный дистресс-синдром, в 1 — синдром аспирации меконием.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Частота хронических заболеваний среди детей дошкольного возраста, перенесших тяжелые проявления СПОН в неонатальном периоде, значительно выше, чем среди детей, перенесших умеренные проявления СПОН. Наиболее распространенной патологией у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, являются психические расстройства и расстройства поведения, заболевания нервной системы, болезни глаза и придаточного аппарата. Частота психических расстройств и расстройств поведения, в том числе грубой задержки психомоторного развития, частота заболеваний нервной системы, в том числе детского церебрального паралича, значительно выше у детей,

перенесших тяжелые проявления СПОН в неонатальном периоде. Тяжелые проявления СПОН не связаны с увеличением частоты заболеваний глаза и придаточного аппарата. Частота детского церебрального паралича значительно выше у детей, перенесших неонатальный сепсис. У детей от преждевременных родов частота грубой задержки психомоторного развития и детского церебрального паралича выше при наличии ВЖК II–III степени и ПВЛ.

Обсуждение основного результата исследования

Полученная в нашем исследовании взаимосвязь между тяжестью состояния в неонатальном периоде и состоянием здоровья детей в последующие возрастные периоды была показана в ряде исследований. В исследовании Е. Курзиной и соавт. [4, 6] показана взаимосвязь между тяжестью состояния ребенка в неонатальном периоде и частотой хронических заболеваний в возрасте 8–11 лет, в том числе патологии центральной нервной системы, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта. В работе Н. Мерзловой и соавт. [2] показана взаимосвязь между тяжестью состояния новорожденного в раннем неонатальном периоде и отдаленными исходами, в структуре которых наиболее частым было органическое поражение центральной нервной системы с формированием ДЦП. Доля ДЦП в структуре патологии, которая потребовала оформления инвалидности у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, по данным исследования Н. Мерзловой и соавт., составила 70% [2]. В нашем исследовании получены аналогичные данные: доля ДЦП в структуре инвалидности у детей, перенесших критические состояния, составила 80%. Следует отметить, что частота ДЦП среди детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, значительно выше, чем в популяции в целом. Заболеваемость ДЦП в Российской Федерации составляет 2,3 случая на 1000 детей (0,23%), схожий уровень заболеваемости ДЦП у детей имеет место и за рубежом [15]. По данным Н. Мерзловой и соавт. [2], частота ДЦП среди детей с ОНМТ и ЭНМТ, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, составила 25%; по нашим данным, ДЦП имел место в 25% случаев у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде и в 8% у детей с умеренными проявлениями СПОН. Наиболее тяжелые проявления СПОН у новорожденных были обусловлены двумя нозологическими формами перинатальной патологии — неонатальным сепсисом и тяжелыми перинатальными поражениями центральной нервной системы: в возрасте 6–7 лет именно у этих пациентов отмечена высокая частота ДЦП. Отсутствие статистически значимых различий по частоте ДЦП у детей в зависимости от срока гестации, вероятно, связано с небольшим объемом выборки доношенных детей в нашем исследовании.

Частота выявленной патологии глаза и придаточного аппарата в дошкольном возрасте не увеличивалась в зависимости от тяжести состояния в неонатальном периоде, большинство детей с выявленной патологией глаза и придаточного аппарата рождены на сроке гестации ≤ 33 нед. Частота патологии глаза и придаточного аппарата в нашем исследовании была значительно выше среди детей с выявленной в первые месяцы жизни ретинопатией; рубцовая ретинопатия имела место у большинства детей с выявленной амблиопией. По данным исследования И. Бойчук и соавт., ретинопатия недоношенных может оказывать влияние на формирование

глазного яблока и увеличивать вероятность патологии глаза и придаточного аппарата [16].

Более высокая частота железодефицитной анемии легкой степени у детей дошкольного возраста, родившихся недоношенными, свидетельствует о длительно сохраняющемся с перинатального периода дефиците железа и, возможно, о нарушениях усвоения железа на протяжении первых лет жизни, а также о необходимости устранения у них дефицита железа, поскольку это оказывает неблагоприятное воздействие на уровень физического и нервно-психического развития ребенка [17].

Низкорослость вне зависимости от срока гестации у детей дошкольного возраста встречалась чаще у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде. Полученные нами данные соотносятся с таковыми Е. Курзиной и соавт. [4, 6] об увеличении частоты эндокринной патологии у детей с нарастанием тяжести состояния в неонатальном периоде. Развитие критического состояния в неонатальном периоде у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН сопровождается активацией системного воспалительного ответа и синтезом цитокинов, оказывающих негативное влияние на становление регуляции синтеза соматотропного гормона, что является одной из возможных причин последующей задержки роста [18].

В группе детей с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде частота неонатального сепсиса, ПВЛ и ВЖК была значительно выше, чем у детей с умеренными проявлениями СПОН. Наличие неонатального сепсиса, ПВЛ и ВЖК, перенесенных в неонатальном периоде, значительно увеличивало частоту ДЦП и задержки психомоторного развития у детей. Повышенная частота хронических заболеваний у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде, вероятно, связана с воздействием на организм новорожденного, прежде всего на центральную нервную систему, медиаторов системного воспалительного ответа и других индукторов апоптоза, что влечет за собой каскад патофизиологических реакций. Таким образом, в периоде новорожденности у младенцев с тяжелой сочетанной перинатальной патологией развивается каскад патофизиологических процессов, которые клинически проявляются синдромом полиорганной недостаточности, «срывом» компенсаторных механизмов; на тканевом и клеточном уровнях наблюдается активация индукторов системного воспаления, оксидативного стресса, нарушений микроциркуляции; происходит дисбаланс гемостаза, развивается митохондриальная дисфункция, что способствует выраженности нейронального апоптоза [19–22]; таким образом, страдание целостного организма реализуется преимущественно в глубоких расстройствах нейроэндокринной регуляции и отсроченном формировании грубой органической патологии центральной нервной системы.

Ограничения исследования

В исследование включены данные пациентов, родившихся и проживающих только на территории Челябинской области, имеющей различия в особенностях организации медицинской помощи новорожденным и в уровне жизни в сравнении с другими регионами Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение состояния здоровья детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, позво-

ляет оценить эффективность постоянно совершенствующихся перинатальных медицинских технологий. Тяжесть состояния ребенка в неонатальном периоде, возможно, является интегративным критерием, позволяющим изучать универсальные механизмы формирования здоровья у детей с тяжелыми заболеваниями неонатального периода. В нашем исследовании получена статистически значимая взаимосвязь между тяжестью органических дисфункций в неонатальном периоде, сроком гестации, и частотой хронических заболеваний у детей дошкольного возраста. Тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде ассоциируются с более высокой частотой психических расстройств и расстройств поведения, заболеваний нервной и эндокринной систем, органов пищеварения. Формирование в неонатальном периоде органического поражения центральной нервной системы у детей с тяжелыми проявлениями СПОН увеличивает риск детского церебрального паралича и грубой задержки психомоторного развития. Выделение детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде в группу высокого риска формирования органического поражения центральной нервной системы позволит осуществлять лечебные и реабилитационные мероприятия в оптимальные сроки, обеспечивая максимальное возможное восстановление нарушенных функций.

308

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления // *Казанский медицинский журнал*. — 2018. — Т.99. — №4 — С. 698–705. [Baranov AA, Albitskiy VYu. State of health of children in Russia, priorities of its preservation and improving. *Kazan Med Zh*. 2018;99(4):698–705. (In Russ).] doi: 10.17816/kmj2018-698.
2. Мерзлова Н.Б., Курносов Ю.В., Винокурова Л.Н., Батулин В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — №3 — С. 121–125. [Merzlova NB, Kurnosov YV, Vinokurova LN, Baturin VI. Catamnesis of child which were born with very low baby weight and extremely low baby weight. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;(3):121–125. (In Russ).]
3. Cunha AJ, Leite AJ, Almeida IS. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6 Suppl 1):S44–51. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.07.002.
4. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., и др. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2010. — №1 — С. 22–27. [Kurzina EA, Jidkova OB, Petrenko UV, et al. Prediction of the health condition of newborn endured severe perinatal diseases in catamnesis. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2010;(1):22–27. (In Russ).]
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Смирнов В.И. Перспективы инновационных исследований в педиатрии // *Российский педиатрический журнал*. — 2013. — №1 — С. 11–17. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Smirnov VI. Prospects for innovative research in pediatrics. *Russian journal of pediatrics*. 2013;(1):11–17. (In Russ).]
6. Курзина Е.А., Иванов Д.О., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В. Связь тяжести течения болезни в перинатальном периоде и состояние здоровья детей в школьном возрасте // *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. — 2013. — №2 — С. 38–44. [Kurzina EA, Ivanov DO, Jidkova OB, Petrenko YuV. Connection between severity of neonatal illness and the health of children. *Biulleten' Federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*. 2013;(2):38–44. (In Russ).]
7. Гуткина Н.И. *Психологическая готовность к школе*. 4-е изд., перераб. и дополн. — СПб.: Питер; 2004. — 208 с. [Gutkina NI. *Psikhologicheskaya gotovnost' k shkole*. 4th ed. revised and updated. St. Petersburg: Piter; 2004. 208 p. (In Russ).]

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B. V., ООО «Астра зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharma ceuti cal products R&D, Inc / ООО «ПД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

И.А. Беляева сотрудничает с компанией «Пфайзер Инновации».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Е.Н. Серебрякова

<http://orcid.org/0000-0002-4692-4802>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-00022209-7531>

И.А. Беляева

<http://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Д.К. Волосников

<http://orcid.org/0000-0001-6090-830X>

8. Janota J, Simak J, Stranak Z, et al. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir J Med Sci*. 2008;177(1):11–17. doi: 10.1007/s11845-008-0115-5.
9. Reinheimer C, Kempf VA, Wittekindt BE, et al. Group B streptococcus infections in neonates admitted to a German NICU: Emphasis on screening and adherence to preanalytical recommendations. *Early Hum Dev*. 2016;103:37–41. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.07.007.
10. Серебрякова Е.Н., Беляева И.А., Волосников Д.К. Острые респираторные инфекции у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния с разной тяжестью органических дисфункций: ретроспективное когортное исследование // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т.14. — №6 — С. 469–477. [Serebryakova EN, Belyaeva IA, Volosnikov DK. The incidence of acute respiratory infections in children who have undergone critical conditions in the neonatal period, depending on the severity of organ dysfunction. Retrospective cohort study. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(6):469–477. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v14i6.1830.
11. Baue AE. MOF, MODS, and SIRS: what is in a name or an acronym? *Shock*. 2006;26(5):438–449. doi: 10.1097/01.shk.0000228172.32587.7a.
12. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(4):2–8. doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
13. Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К. Прогностическая значимость шкал SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в отношении риска летального исхода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности // *Трудный пациент*. — 2016. — Т.14. — №8–9 — С. 19–22. [Serebryakova EN, Volosnikov DK. Prognostic significance of SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD scales in relation to the risk of death in newborns with multiple organ dysfunction syndrome. *Trudnyi patsient*. 2016;14(8–9):19–22. (In Russ).]
14. Бударова К.В., Шмаков А.Н., Сирота С.И. Сравнительная оценка информативности шкал полиорганной недостаточности у новорожденных с некротизирующим энтероколитом // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2017. — Т.7. — №3 — С. 82–86. [Budarova KV, Shmakov AN, Sirota SI. Comparison of information value of the scale estimating multiple organ failure in new-

borns with necrotizing enterocolitis. *Rossiiskii vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2017;7(3):82–86. (In Russ.)]

15. Белых О.Ю., Сергеенко Е.Ю., Фрадкина М.М., Ковалева М.Ю. Роботизированная «Система для локомоторной терапии» — первый опыт применения у детей с детским церебральным параличом // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №6 — С. 104. [Belyh OYu, Sergeenko EYu, Fradkina MM, Kovaleva MYu. Robotic «System for locomotor therapy» — the first experience in children with cerebral palsy. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(6):104. (In Russ).]

16. Бойчук И.М., Кацан С.В., Стоянова Е.С., Заичко Е.С. Нарушения рефракции и косоглазие у детей с ретинопатией недоношенных // *Офтальмологический журнал*. — 2013. — №2 — С. 26–29. [Boychuk IM, Katsan SK, Stoyanova ES, Zaichko ES. Refraction disturbances and squint in children with retinopathy of prematurity. *Oftalmol Zh*. 2013;(2):26–29. (In Russ).]

17. Тарасова И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — Т.10. — №2 — С. 40–48. [Tarasova IS. Iron deficiency anemia in children and adolescents. *Current pediatrics*. 2011;10(2):40–48. (In Russ).]

18. Захарова Л.А. Пластичность нейроэндокринной и иммунной систем в раннем развитии // *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. — 2014. — №5 — С. 437–447. [Zaharova LA. Plasticity of the neuroendocrine and immune systems in early development. *Izv Akad Nauk Ser Biol*. 2014;(5):437–447. (In Russ).]

19. An G, Nieman G, Vodovotz Y. Toward computational identification of multiscale “tipping points” in acute inflammation and multiple organ failure. *Ann Biomed Eng*. 2012;40(11):2414–2424. doi: 10.1007/s10439-012-0565-9.

20. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(2):153–159. doi: 10.1097/MCC.0b013e328344b446.

21. Ware LB, Fessel JP, May AK, Roberts LJ, 2nd. Plasma biomarkers of oxidant stress and development of organ failure in severe sepsis. *Shock*. 2011;36(1):12–17. doi: 10.1097/SHK.0b013e32818217025a.

22. Sharron M, Hoptay CE, Wiles AA, et al. Platelets induce apoptosis during sepsis in a contact-dependent manner that is inhibited by GPIIb/IIIa blockade. *PLoS One*. 2012;7(7):e41549. doi: 10.1371/journal.pone.0041549.