

Е.Н. Серебрякова¹, И.А. Беляева^{2, 3}, Д.К. Волосников¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет,
Челябинск, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Острые респираторные инфекции у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния с разной тяжестью органных дисфункций: ретроспективное когортное исследование

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 16.10.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

Предполагается, что тяжесть синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, является фактором высокого риска развития острых респираторных инфекций (ОРИ). **Цель исследования** — изучить связь тяжести органных дисфункций у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния, с частотой ОРИ в грудном, раннем и дошкольном возрасте.

Методы. В исследование включали детей со СПОН, тяжесть которого оценивали по шкале NEOMOD (умеренная дисфункция — ≤ 4 баллов, тяжелая — ≥ 5 баллов). Для периода после выписки из стационара и до семилетнего возраста рассчитывали инфекционный индекс — отношение числа случаев ОРИ за прошедший год к возрасту ребенка в этот год, а также определяли долю часто болеющих детей (ЧБД) — число ОРИ ≥ 4 , 6 и 5 случаев в год в возрасте до 1, 1–3 и 4–5 лет соответственно. Данные о случаях ОРИ получены из истории развития ребенка (форма № 112/у). **Результаты.** В исследование включено 198 детей, из них 100 с тяжелыми, 98 — с умеренными проявлениями СПОН. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, социальным факторам (возраст и уровень образования родителей), месту проживания (город/село). Инфекционный индекс (медиана и 95% доверительный интервал) у детей с тяжелыми и умеренными проявлениями СПОН в возрасте до 1 года составил соответственно 2 (2; 3) и 1,5 (1; 2) ($p=0,006$); 1–2 лет — 1,5 (1–2) и 1 (1–1,5) ($p=0,008$); 2–3 лет — 1 (0,7–1,2) и 0,7 (0,5–1) ($p=0,006$); 3–4 лет — 1,1 (0,8–1,3) и 0,8 (0,6–0,8) ($p=0,003$); 4–5 лет — 0,6 (0,6–0,7) и 0,4 (0,4–0,5) ($p=0,001$); 5–6 лет — 0,5 (0,3–0,5) и 0,3 (0,2–0,3) ($p=0,001$); 6–7 лет — 0,3 (0,3–0,3) и 0,1 (0,1–0,3) ($p=0,025$). ЧБД в группах за весь период наблюдения было соответственно 60 (60%) и 42 (43%) ($p=0,011$). **Заключение.** Тяжелые проявления СПОН в неонатальном периоде ассоциируются с более высокой восприимчивостью детей грудного, раннего и дошкольного возраста к ОРИ.

Ключевые слова: новорожденные, дети дошкольного возраста, синдром полиорганной недостаточности, острые респираторные инфекции, недоношенность, антибиотикотерапия, катамнез.

(Для цитирования: Серебрякова Е.Н., Беляева И.А., Волосников Д.К. Острые респираторные инфекции у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния с разной тяжестью органных дисфункций: ретроспективное когортное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 469–477. doi: 10.15690/pf.v14i6.1830)

ОБОСНОВАНИЕ

В последние 5 лет в Российской Федерации отмечается позитивная динамика численности детского населения [1]. Но даже в этих условиях наращивание усилий по сохранению жизни и здоровья детей остается важнейшей задачей для педиатрического сообщества, а также для общества и государства в целом [1]. Одним из решений этой задачи является изучение состояния здоровья детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, с оценкой эффек-

тивности используемых в перинатальной медицине технологий, выявлением факторов риска неблагоприятных исходов, разработкой профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий [2–4]. Актуальность таких мер определяет то, что совершенствование медицинских технологий, применяемых в перинатологии, привело к значительному снижению перинатальной и неонатальной смертности [2].

Связь между тяжестью состояния ребенка в неонатальном периоде и состоянием его здоровья в школьном

возрасте показана в ряде исследований. В частности, показана взаимосвязь между тяжестью состояния в неонатальном периоде и частотой хронических заболеваний, вероятностью отнесения к категории часто болеющих детей [3, 5].

Согласно приказу Минздрава России от 21.12.2012 № 1346н «О Порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них», «степень сопротивляемости организма внешним воздействиям» представляет собой один из критериев комплексной оценки состояния здоровья детей и характеризуется уровнем резистентности к инфекционным заболеваниям [6]. Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самыми распространенными инфекционными заболеваниями [6]. Анализ частоты случаев ОРИ у ребенка позволяет получить представление о степени сопротивляемости его организма к внешним воздействиям [6].

Развитие критического состояния у новорожденного сопряжено с необходимостью применения инвазивных медицинских технологий и антибактериальной терапии [3, 5]. Однако, в последние годы в некоторых исследованиях была установлена связь антибактериальной терапии в первые месяцы жизни с риском развития у детей в последующем таких заболеваний, как обструктивный бронхит и бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит, ожирение [7–9].

Целью настоящего исследования было изучить связь тяжести органных дисфункций у детей, перенесших в неонатальном периоде критические состояния, с частотой ОРИ в грудном, раннем и дошкольном возрасте.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сплошное когортное исследование с ретроспективной оценкой исходов. Представленная работа является частью серии исследований, проводимых с целью изучения патогенеза критических состояний у новорожденных и возможности прогнозирования отдаленных исходов таких состояний, перенесенных детьми в неонатальном периоде.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- информированное согласие законных представителей ребенка на использование в научных целях данных, полученных при клиническом, лабораторном, инструментальном обследовании;
- возраст ребенка на момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИИТ) от 0 до 7 сут жизни;
- наличие синдрома полиорганной недостаточности в раннем неонатальном периоде;
- возраст ребенка 6–7 лет на момент анализа заболеваемости ОРИ.

Критерии невключения:

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

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) устанавливали при поступлении ребенка в ОРИИТ на

Elena N. Serebryakova¹, 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 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

Background: It is assumed that the severity of the multiple organ dysfunctions syndrome (MODS) in children who have experienced critical conditions in the neonatal period is a risk factor for the development of acute respiratory infections (ARI). **Objective.** The Aim was to study the relationship between the severities of organ dysfunctions in children who had undergone critical conditions in the neonatal period, with an ARI frequency at 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). An infectious index (II) was calculated since the discharge from the hospital till the age of 7: the ratio of the number of cases ARI during the past year to the age of the child that year, and the proportion of often ill children (OIC) — the number of ARI ≥ 4 , 6 and 5 cases per year at the age of 1, 1–3 and 4–5 years respectively. Data on cases of ARI are obtained from the history of child development (form № 112/y). **Results:** The study included 198 children, 100 of them with severe manifestations of MODS and 98 with moderate manifestations of MODS. The groups were comparable by sex, age, social factors (age and level of education of parents), place of residence (city / village). II (median and 95% confidence interval) in children with severe and moderate manifestations of MODS under 1 year were 2 (2; 3) and 1.5 (1; 2) respectively ($p=0.006$); 1–2 years — 1.5 (1–2) and 1 (1–1.5) ($p=0.008$); 2–3 years — 1 (0.7–1.2) and 0.7 (0.5–1) ($p=0.006$); 3–4 years old — 1.1 (0.8–1.3) and 0.8 (0.6–0.8) ($p=0.003$); 4–5 years — 0.6 (0.6–0.7) and 0.4 (0.4–0.5) ($p=0.001$); 5–6 years — 0.5 (0.3–0.5) and 0.3 (0.2–0.3) ($p=0.001$); 6–7 years — 0.3 (0.3–0.3) and 0.1 (0.1–0.3) ($p=0.025$). The OIC in the groups for the entire follow-up period was 60 (60%) and 42 (43%) respectively ($p=0.011$). **Conclusion:** Severe manifestations of MODS in the neonatal period are associated with a higher susceptibility of children to ARI.

Key words: newborns, preschool children, multiple organ dysfunctions syndrome, acute respiratory diseases, risk, prematurity, antibiotic therapy, catamnesis.

(For citation: Serebryakova Elena N, Belyaeva Irina A, Volosnikov Dmitrii K. 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. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 469–477. doi: 10.15690/pf.v14i6.1830)

Таблица 1. Показатели, используемые для оценки выраженности синдрома полиорганной недостаточности по шкале NEOMOD (адаптировано из [10])

Table 1. Values used to assess the severity of multiple organ dysfunction syndrome according to the NEOMOD scale (adapted from [10])

Система	Нарушения
Центральная нервная система	0 — отсутствие ВЖК или ВЖК 1-й степени 1 — ВЖК 2–3-й степени 2 — кровоизлияние в паренхиму мозга, тяжелая гидроцефалия, ПВЛ, атрофия
Система гемостаза	0 — тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$ 1 — тромбоциты $30\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ 2 — тромбоциты $<30 \times 10^9/\text{л}$
Система дыхания	0 — спонтанное дыхание без респираторной поддержки 1 — потребность в СДППД; фракции 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 (по данным суточного мониторинга) АД в пределах нормы 1 — необходима лекарственная терапия для поддержания адекватного среднего АД 2 — адекватное среднее АД не обеспечивается лекарственной терапией
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. Оценки 0, 1 и 2 указывают на выраженность нарушений функционирования системы.

Note. ВЖК — intraventricular hemorrhage, ПВЛ — periventricular leukomalacia, СДППД — respiratory system under constant positive pressure, ИВЛ — artificial lung ventilation, SaO_2 — percentage of arterial blood hemoglobin saturated with oxygen, ЯНЭК — necrotizing enterocolitis, АД — arterial blood pressure. Estimates 0, 1 and 2 indicate the severity of system malfunctions.

основании признаков дисфункции двух и более систем органов (наличие или отсутствие определялось по шкале NEOMOD*), а также при наличии двух и более клинических критериев синдрома системного воспалительного ответа. Шкала NEOMOD оценивает состояние 7 систем (центральной нервной, сердечно-сосудистой, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, системы гемостаза, мочевыделительной системы, кислотно-основного баланса) вне зависимости от срока гестации, массы тела при рождении и инвазивности вмешательства на протяжении всего неонатального периода. При отсутствии нарушений со стороны одной системы органов присваивается 0 баллов, при умеренной дисфункции — 1 балл, при выраженной дисфункции — 2 балла (табл. 1) [10, 11].

Критериями системного воспалительного ответа считали частоту сердечных сокращений менее 100 уд./мин или более 190 уд./мин; частоту дыхания — более 68/мин; температуру тела — менее 36°C или более $38,5^\circ\text{C}$; общее количество лейкоцитов — более $34 \times 10^9/\text{л}$ [12].

Условия проведения

Исследование проведено в консультативной поликлинике Челябинской областной детской клинической больницы (ЧОДКБ) ОРИИТ №№ 1 и 2 педиатрического отделения для новорожденных детей. В исследова-

ние включены дети, родившиеся в учреждениях родовспоможения городов и районов Челябинской области, у которых развитие критического состояния в неонатальном периоде потребовало перевода в ОРИИТ ЧОДКБ. Учреждения родовспоможения, в которых родились дети, включенные в исследование, располагались в 15 из 16 городских округов и в 25 из 27 муниципальных районов Челябинской области.

Продолжительность исследования

В исследование включены данные детей, родившихся в период с сентября 2009 по май 2011 г. Дети находились под наблюдением с момента поступления в ОРИИТ ЧОДКБ до исчезновения органических дисфункций и выписки из стационара. В 2017 г. (в период с мая по июнь) у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, проведен анализ ежегодной заболеваемости, структуры и тяжести ОРИ с момента выписки детей из стационара до возраста на момент анализа, который составил 6–7 лет.

Исходы исследования

Основной исход исследования: частота, структура и тяжесть ОРИ у детей дошкольного возраста с разной тяжестью СПОН в раннем неонатальном периоде.

Дополнительные исходы исследования: связь с частотой ОРИ сроков гестации, длительности антибактериальной терапии и количества назначенных в связи с развитием критического состояния антибактериальных препаратов.

* Шкала NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction) предложена в 2001 г. J. Janota и соавт. для оценки тяжести синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных.

Методы регистрации исходов исследования

Основная группа сформирована из числа детей с тяжелыми (максимальная оценка по шкале NEOMOD ≥ 4 баллов) проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде. Группа сравнения сформирована из числа детей с умеренными (максимальная оценка по шкале NEOMOD ≤ 4 баллов) проявлениями СПОН [6]. На основании данных истории болезни изучали анамнестические и клинические данные, результаты лабораторного и инструментального обследования, особенности проведенного стационарного лечения, в том числе длительность антибактериальной терапии и количество назначенных в связи с развитием критического состояния антибактериальных препаратов. Анамнестические данные уточняли, проводя интервьюирование матерей включенных в исследование детей. Оценка по шкале NEOMOD проводили ежедневно, учитывая наихудшие показатели за прошедшие сутки.

Частоту ОРИ оценивали на основании данных, представленных в истории развития ребенка (форма № 112/у). Доступ к медицинской документации осуществлялся следующим образом. В близлежащие к Челябинску городские округа и муниципальные районы Челябинской области осуществлялся выезд в поликлиники по месту жительства, в которых наблюдались включенные в исследование дети; карты предоставлялись на основании официального запроса. В отдаленные от Челябинска районы и округа Челябинской области были направлены официальные запросы на имя районных педиатров о предоставлении необходимой информации из амбулаторных карт. Учитывали случаи ОРИ (ринофарингит, тонзиллит, отит, ларинготрахеит, бронхит, обструктивный бронхит, пневмония), оценивали кратность ОРИ на каждый год жизни, соответствие критериям для включения в группу часто болеющих детей (ЧБД), рассчитывали инфекционный индекс (ИИ), анализировали структуру и тяжесть ОРИ.

Инфекционный индекс — отношение кратности ОРИ за прошедший год к возрасту ребенка в годах. В частности, ИИ у ребенка в возрасте 6 лет, который за прошедший год (с 5 до 6 лет) перенес ОРИ 3 раза, составляет 0,5 [8, 13]. Для детей, включенных в исследование и не достигших возраста 7 лет на момент анализа заболеваемости ОРИ, ИИ в период с 6 до 7 лет не рассчитывался. К категории ЧБД относили детей, кратность ОРИ у которых на первом году жизни составила 4 и более случаев в год, в возрасте до 3 лет жизни — 6 и более случаев в год, в возрасте 4–5 лет — 5 и более случаев в год, в возрасте старше 5 лет — 4 и более случаев в год [8]. Структуру и тяжесть ОРИ оценивали на основании записи в истории развития ребенка об установленной нозологической форме и степени тяжести ОРИ.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВО «ЮУГМУ» 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 (confidence interval, CI) для медианы. Для сравнения количественных признаков в независимых группах использован критерий Манна–Уитни, для качественных признаков — точ-

ный тест Фишера (анализ основных результатов исследования) или критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса на множественные сравнения (анализ дополнительных результатов исследования).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика полученных данных

С сентября 2009 по май 2011 г. в ОРИИТ было госпитализировано 292 ребенка. Летальный исход до выписки из стационара имел место 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 случаев в грудном и раннем возрасте (4 случая смерти по причине тяжелого перинатального поражения центральной нервной системы, 1 случай 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 информации о состоянии здоровья детей. Анализ случаев ОРИ проведен у 198 (83,2%) из 238 детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, проживающих на момент анализа заболеваемости ОРИ на территории Челябинской области.

Из 198 детей тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде имели место у 100 человек (основная группа), умеренные проявления СПОН — у 98 (группа сравнения). Показано, что группы были сопоставимы по полу, доле детей, родившихся недоношенными и с низкой массой тела. Оценка по шкале APGAR на 1-й и 5-й мин после рождения была низкой у большинства включенных в исследование детей, причем у пациентов основной группы оценка по шкале APGAR < 7 баллов на 5-й мин после рождения отмечалась чаще, чем в группе сравнения. Группы были сопоставимы по срокам поступления в ОРИИТ с момента рождения. Вместе с тем детей основной группы позже выписывали из стационара (табл. 2).

В табл. 3 представлена структура перинатальной патологии у детей основной группы и группы сравнения. Сравнимые группы имеют различия по частоте респираторного дистресс-синдрома, неонатального сепсиса, церебральной ишемии, внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции; различий по частоте врожденной пневмонии, менингита, неонатальной аспирации мекония, задержки внутриутробного развития не обнаружено. Легкая степень бронхолегочной дисплазии (БЛД) имела место в 24 случаях в основной группе и 5 случаях в группе сравнения, средняя степень тяжести БЛД — у 9 детей основной группы, и у 3 из группы сравнения, тяжелая степень — у 2 и 1 соответственно ($p=0,529$).

В табл. 4 представлены данные по социальному анамнезу детей, включенных в исследование (возраст родителей указан на момент анализа заболеваемости ОРИ). Дети в сравниваемых группах были сопоставимы по возрасту родителей, распространенности высшего образования среди родителей, месту проживания, проживанию с одним из родителей.

Основные результаты исследования

Дошкольные образовательные учреждения (ДОУ) в 6–7-летнем возрасте посещали 88 из 100 детей основной группы и 93 ребенка из 98 группы сравнения

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	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=98	p
Девочки, абс. (%)	38 (38)	42 (43)	0,563
Недоношенные, абс (%)	69 (69)	68 (69)	1,000
Оценка по шкале APGAR на 1-й мин, ≤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, <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	49 (49)	38 (39)	0,192
ОНМТ	14 (14)	15 (15)	0,953
ЭНМТ	4 (4)	6 (6)	0,733

Примечание. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ЧОДКБ — Челябинская областная детская клиническая больница; НМТ/ОНМТ/ЭНМТ — низкая (1500–2499 г), очень низкая (1000–1499 г) и экстремально низкая (<1000 г) масса тела.

Note. ОРИТ — intensive care unit, ЧОДКБ — Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; НМТ/ОНМТ/ЭНМТ — low (1,500–2,499 g), very low (1,000–1,499 g), and extremely low (< 1,000 g) body weight.

Таблица 3. Структура перинатальной патологии у детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде**Table 3.** The structure of perinatal pathology in children who underwent critical conditions in the neonatal period

Показатель	Основная группа n=100	Группа сравнения n=98	p
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	37 (37)	74 (76)	0,001
Врожденная пневмония, абс. (%)	5 (5)	4 (4)	1,000
Бронхолегочная дисплазия, абс. (%)	35 (35)	9 (9)	0,001
Менингит, абс. (%)	6 (6)	2 (2)	0,146
Неонатальная аспирация мекония, абс. (%)	18 (18)	16 (16)	0,451
Неонатальный сепсис, абс. (%)	40 (40)	6 (6)	0,001
Церебральная ишемия, абс. (%)			
1-й степени	7 (7)	14 (14)	0,001*
2-й степени	63 (63)	76 (78)	
3-й степени	30 (30)	8 (8)	
Внутрижелудочковое кровоизлияние, абс. (%)			
1-й степени	10 (10)	13 (13)	0,001*
2-й степени	18 (18)	2 (2)	
3-й степени	11 (11)	0 (0)	
Перивентрикулярная лейкомаляция, абс. (%)	24 (24)	4 (4)	0,001
Задержка внутриутробного развития, абс. (%)	4 (4)	8 (8)	0,177

Примечание. * — расчет величины произведен для $df=2$ (показатель df — от degrees of freedom — число степеней свободы).

Note. * — calculation of the value is made for $df=2$ (df value — number of degrees of freedom).

Таблица 4. Особенности социального анамнеза детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде**Table 4.** Features of the social history 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. (%)			
матери	15 (15)	20 (20)	0,355
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.

Таблица 5. Показатели инфекционного индекса, рассчитанные на каждый год жизни у обследованных детей в группах

Table 5. Infection index indicators calculated for each year of life in the examined children in groups

Годы жизни	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=98	p
0–1	2 (2–3)	1,5 (1–2)	0,006
1–2	1,5 (1–2)	1 (1–1,5)	0,008
2–3	1 (0,7–1,2)	0,7 (0,5–1)	0,006
3–4	1,1 (0,8–1,3)	0,8 (0,6–0,8)	0,003
4–5	0,6 (0,6–0,7)	0,4 (0,4–0,5)	0,001
5–6	0,5 (0,3–0,5)	0,3 (0,2–0,3)	0,001
6–7	0,3 (0,3–0,3)*	0,1 (0,1–0,3)*	0,025

Примечание. * — рассчитано для 70 детей основной и 67 детей группы сравнения.

Note. * — calculated for 70 children of the treatment group and 67 children of the comparison group.

($p=0,126$), в трехлетнем возрасте ДОУ начали посещать 48 (48%) и 52 (53%) ребенка соответственно ($p=0,882$). В табл. 5 представлены данные о рассчитанном на каждый год жизни инфекционном индексе (ИИ). Получены различия по показателю ИИ, рассчитанного на каждый год жизни в сравниваемых группах.

К категории ЧБД за весь период наблюдения (с момента выписки из стационара и до семилетнего возраста) хотя бы раз могли быть отнесены 60 (60%) детей основной группы и 42 (43%) ребенка группы сравнения

($p=0,011$). Распределение количества ЧБД в основной группе и группе сравнения в зависимости от возраста представлено на рис. 1.

В структуре ОРИ, отмеченных в истории развития ребенка на протяжении всего периода жизни, в обеих группах доминировали (отмечались у всех детей) случаи острого ринофарингита (рис. 2). Различия основной и группы сравнения зафиксированы для случаев пневмонии ($p=0,022$), острого обструктивного бронхита ($p=0,006$), острого бронхита ($p=0,014$), острого ларинготрахеита ($p=0,008$), острого отита ($p=0,008$), острого тонзиллита ($p=0,001$), которые преимущественно встречаются в основной группе.

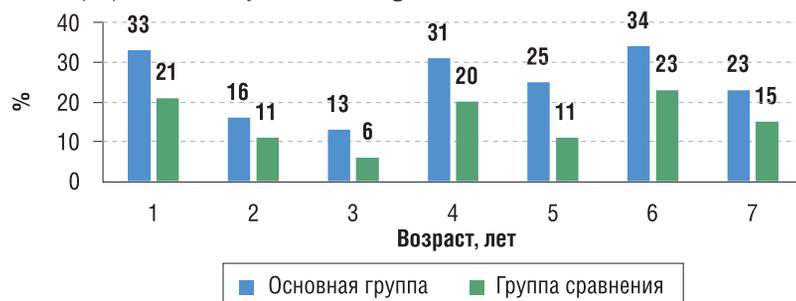
В целом, в 17 случаях диагностированной пневмонии у детей основной (13 случаев) и детей группы сравнения (4 случая) степень тяжести пневмонии была средней, проводилось стационарное лечение. Из 59 случаев ларинготрахеита у детей основной группы (38 случаев) и детей группы сравнения (21 случай) стеноз гортани имел место у 22 пациентов — в 17 и 5 случаях соответственно ($p=0,006$). Во всех случаях стенозирующего ларинготрахеита проводилось стационарное лечение.

Дополнительные результаты исследования

Сравнение ИИ, рассчитанного на каждый год жизни у включенных в исследование детей в зависимости от срока гестации на момент рождения (доношенные и недоношенные), статистически значимых различий не выявило. Анализ проводился как в основной группе и группе сравнения, так и среди включенных в иссле-

Рис. 1. Повозрастной анализ доли часто болеющих среди детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде

Fig. 1. Age-specific analysis of the proportion of sickly children among those ones who underwent critical conditions in the neonatal period

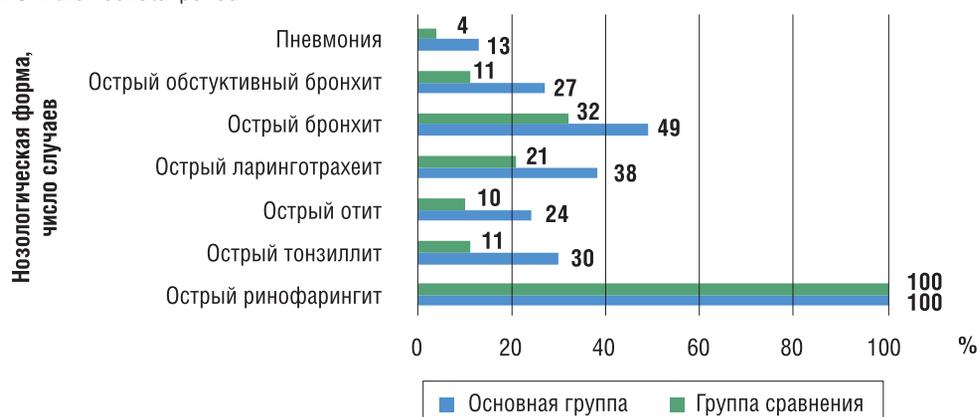


Примечание. Различия основной ($n=100$) и группы сравнения ($n=98$) по количеству часто болеющих зафиксированы для детей в возрасте 5 лет ($p=0,016$). Основная группа — 25 детей, группа сравнения — 11 детей.

Note. Differences between the treatment ($n = 100$) and comparison group ($n = 98$) in terms of the number of sickly children were fixed for children aged 5 years ($p = 0.016$). The treatment group is 25 children; the comparison group is 11 children.

Рис. 2. Структура острых респираторных инфекций, зафиксированных на протяжении периода жизни (до 7 лет) у детей с разной тяжестью органных дисфункций в неонатальном периоде

Fig. 2. The structure of acute respiratory infections recorded during the period of life (up to 7 years) in children with different severity of organ dysfunctions in the neonatal period



дование детей в целом. Сравнение количества ЧБД в зависимости от срока гестации на момент рождения в возрасте от 1 года до 7 лет не выявило статистически значимых различий как при проведении анализа в основной группе и группе сравнения, так и в целом среди включенных в исследование детей.

Анализ частоты нозологических форм ОРИ в зависимости от срока гестации на момент рождения выявил различия по частоте острого обструктивного бронхита и острого отита: острый обструктивный бронхит отмечен в 3 (5%) случаях из 61 среди детей, родившихся доношенными, и в 35 (26%) из 137 — среди детей, родившихся недоношенными ($p=0,001$); острый отит имел место в 4 (7%) случаях из 61 среди детей, родившихся доношенными, и в 30 (21,9%) из 137 — среди детей, родившихся недоношенными ($p=0,015$). Статистически значимых различий по частоте пневмонии, острых ларинготрахеитов, острых бронхитов, острых тонзиллитов у детей в зависимости от срока гестации на момент рождения не выявлено.

Антибактериальная терапия в неонатальном периоде была назначена всем включенным в исследование детям. Длительность антибактериальной терапии в основной группе составила 30 (95% CI 28–35) сут, в группе сравнения — 23 (95% CI 21–28) сут ($p<0,001$). Количество назначенных в связи с развитием критического состояния антибактериальных препаратов в основной группе детей составило 6 (95% CI 5–6), в группе сравнения — 4 (95% CI 3–4) ($p<0,001$). Наиболее часто назначали антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов: их получали все дети, включенные в исследование. Аминогликозиды использованы в лечении 92 (92%) детей основной группы и 81 (83%) — группы сравнения ($p=0,077$), карбапенемы — у 30 (30%) и 10 (10%) детей ($p=0,001$), гликопептиды — у 36 (36%) и 17 (17%) ($p=0,005$), фторхинолоны — у 14 (14%) и 7 (7%) ($p=0,181$), макролиды — у 20 (20%) и 15 (15%) ($p=0,496$), метронидазол — у 31 (31%) и 13 (13%) ($p=0,005$), флуконазол — у 69 (69%) и 44 (45%) ($p=0,001$) соответственно. Длительность антибактериальной терапии, назначенной в неонатальном периоде детям, родившимся доношенными, составила 25 (95% CI 22–28) сут, у детей, родившихся недоношенными, — 30 (95% CI 28–35) сут ($p<0,001$). Количество назначенных доношенным детям антибактериальных препаратов составило 4 (95% CI 3–4), недоношенным детям — 5 (95% CI 4–5) ($p<0,001$).

Сравнение длительности антибактериальной терапии в зависимости от наличия или отсутствия эпизодов обструктивного бронхита у включенных в исследование детей выявило статистически значимые различия — 45 (95% CI 40–54) и 28 (95% CI 27–28) сут соответственно ($p<0,001$). Количество назначенных антибактериальных препаратов детям с эпизодами обструктивного бронхита составило 6 (95% CI 6–7), без эпизодов обструктивного бронхита — 4 (95% CI 4–4) ($p<0,001$). Следует отметить, что среди детей с эпизодами обструктивного бронхита в раннем и дошкольном возрасте бронхолегочная дисплазия в анамнезе имела место в 26 (70%) случаях из 38, в то время как у детей без эпизодов обструктивного бронхита — в 18 (11,3%) из 160 ($p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Частота ОРИ у детей, перенесших критические состояния в период новорожденности, связана с тяжестью органических дисфункций в неонатальном периоде. Уровень заболеваемости ОРИ в первые 6–7 лет жизни у детей

с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде выше, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН. Пневмония, бронхит, обструктивный бронхит, отит, тонзиллит, ларинготрахеит как нозологические формы ОРИ чаще встречаются у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде. Среди детей, родившихся преждевременно и перенесших критические состояния в неонатальном периоде, частота обструктивного бронхита и отита выше, чем у детей, родившихся доношенными. Дети с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде имели более длительные курсы антибактериальной терапии, и им было назначено больше антибактериальных препаратов, чем детям с умеренными проявлениями СПОН в неонатальном периоде.

Обсуждение основного результата исследования

Более высокие уровни ИИ и количество ЧБД за анализируемый период, более высокая частота острых инфекций нижних дыхательных путей, стенозирующего ларинготрахеита, пневмонии, отита, тонзиллита у детей основной группы позволяют сделать вывод о низком уровне резистентности к инфекционным заболеваниям у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде. Взаимосвязь тяжести состояния в неонатальном периоде с вероятностью отнесения ребенка к категории ЧБД показана в работах Е.А. Курзиной и соавт. [3, 5]. Исследователи отмечают, что принадлежность ребенка к категории ЧБД является информационно значимым параметром в математической модели, позволяющей прогнозировать состояние здоровья ребенка в зависимости от тяжести состояния в неонатальном периоде [3, 5].

Полученные нами данные о более высокой частоте обструктивного бронхита у недоношенных детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде, в сравнении с доношенными, о наличии БЛД в анамнезе у детей с эпизодами обструктивного бронхита соотносятся с данными других исследователей, указывающих на более высокую вероятность свистящих хрипов в раннем и дошкольном возрасте у детей с БЛД в анамнезе [14].

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что назначение детям антибактериальных препаратов в первые месяцы жизни ассоциируется с риском обструктивного бронхита и бронхиальной астмы, а также других аллергических заболеваний и ожирения в последующей жизни. Данная ассоциация трактуется либо как возможность опосредованного влияния антибактериальных препаратов на микробиом и нарушение, в частности, адаптивного иммунитета к вирусной инфекции, которая, в свою очередь, увеличивает вероятность возникновения острой респираторной вирусной инфекции нижних дыхательных путей, либо как генетически детерминированная повышенная восприимчивость к вирусной инфекции, которая увеличивает вероятность назначения антибактериальной терапии ребенку при острой инфекции дыхательных путей [9, 11, 15].

Назначение антибактериальных препаратов новорожденному в критическом состоянии связано с высокой вероятностью у него системной бактериальной инфекции, что позволяет трактовать выявленную нами взаимосвязь длительности антибактериальной терапии и количества назначенных антибактериальных препаратов с повышенной восприимчивостью в последующей жизни к ОРИ у таких детей как результат опосредованного влияния антибактериальных препаратов на микробиом.

Следует отметить, что для человека перинатальный период является критическим для развития и становления нервной, эндокринной и иммунной систем. К настоящему времени накоплены данные о взаимном регуляторном влиянии нервной, эндокринной и иммунной системы на протяжении всей жизни, начиная с эмбрионального периода. В частности, описано влияние на состояние иммунной системы тиреоидных гормонов, соматотропного гормона, гонадотропин-рилизинг гормона, серотонина. Развитие критического состояния у новорожденного запускает активацию системного воспалительного ответа и синтез цитокинов, воздействие которых на нервную систему сопровождается уменьшением количества дофаминергических и серотонинергических нейронов, изменением чувствительности гонадотропин-рилизинг гормона к стрессу, что оказывает влияние на становление нейроэндокринной регуляции иммунного ответа, предрасположенность организма к различным заболеваниям [16–18].

Ограничения исследования

В исследование включены данные пациентов, родившихся и проживающих только на территории Челябинской области, имеющей различия в особенностях организации медицинской помощи новорожденным (отсутствии в 2009–2011 гг. в Челябинской области крупного перинатального центра для оказания централизованной медицинской помощи матерям группы риска) и уровне жизни в сравнении с другими регионами Российской Федерации. Анализ частоты возникновения ОРИ на основании данных амбулаторных карт позволяет учитывать только те случаи инфекций, по поводу которых имело место обращение за медицинской помощью. Вероятно, легкие эпизоды ОРИ в настоящем исследовании учтены не были. Высокая восприимчивость к ОРИ у детей с тяжелыми проявлениями СПОН может быть следствием генетически детерминированных особенностей регуляции иммунной системы, предрасполагающей как к высокой восприимчивости к ОРИ, так и к развитию тяжелых проявлений СПОН при развитии критического состояния в неонатальном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение показателей 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, длительностью антибиотикотерапии, количеством назначенных антибактериальных препаратов и уровнем заболеваемости ОРИ. Тяжелые проявления СПОН в раннем неонатальном периоде, недоношенность, увеличение длительности антибактериальной терапии и количества назначаемых антибактериальных препаратов ассоциируются с более высокой восприимчивостью детей к ОРИ, в том числе к острым инфекциям нижних дыхательных путей. Повышенная восприимчивость к ОРИ у детей с тяжелыми проявлениями СПОН в неонатальном периоде, вероятно, связана с нарушением становления нейроэндокринной регуляции иммунного ответа в результате воздействия на организм новорожденного медиаторов системного воспалительного ответа и повторных курсов антибактериальной терапии, оказавших влияние на состояние микробиома, изменивших механизмы противовирусной защиты.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

И.А. Беляева — чтение лекций для компании «Пфайзер Инновации».

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

ORCID

Е.Н. Серебрякова

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

И.А. Беляева

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

Д.К. Волосников

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Александр Баранов: «Наша цель — добиться, чтобы каждый ребенок в России рос здоровым и счастливым» // *Вестник Росздравнадзора*. — 2016. — №3 — С. 5–8. [Baranov A.A. Interview: «The state of medical care for children in Russia». *Vestnik roszdravnadzora*. 2016;(3):5–8. (In Russ).]
- Мерзлова Н.Б., Курносов Ю.В., Винокурова Л.Н., Батурич В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — №3–1 — С. 121–125. [Merzlova NB, Kurnosov YuV, Vinokurova LN, Baturin VI. Katamnesis of child which were born with very low baby weight and extremely low baby weight. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;(3–1):121–125. (In Russ).]
- 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. — Т.1. — №1 — С. 22–27. [Kurzina EA, Zhidkova OB, Petrenko YuV, et al. Prediction of the health condition of newborn endured severe perinatal diseases in catamnesis. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2010;1(1):22–27. (In Russ).]
- 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).]
- 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 // *Трансляционная медицина*. — 2013. — №2 — С. 38–44. [Kurzina EA, Ivanov DO, Zhidkova OB, Petrenko YuV. Svyaz' tyazhesti techeniya bolezni v perinatal'nom periode i sostoyanie zdorov'ya detei v shkol'nom vozraste. *Byulleten' Federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*. 2013;(2):38–44. (In Russ).]
- Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети: Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов: Саратовский университет; 1986. — 184 с. [Al'bitskii VYu, Baranov AA. *Chasto boleuyushchie deti: Kliniko-sotsial'nye aspekty. Puti ozdorovleniya*. Saratov: Saratovskii universitet; 1986. 184 p. (In Russ).]

7. Semic-Jusufagic A, Belgrave D, Pickles A, et al. Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(8):621–630. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70096-7.
8. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, et al. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(1):54–58. doi: 10.1016/j.anai.2017.05.013.
9. Mbakwa CA, Scheres L, Penders J, et al. Early life antibiotic exposure and weight development in children. *J Pediatr.* 2016;176:105–113.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.015.
10. 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.
11. 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.
12. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2–8. doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
13. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Сарвилина И.В. Синдром «часто болеющий ребенок» // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2012. — Т.57. — №9–10 — С. 8–16. [Romantsov MG, Melnikova IYu, Sarvilina IV. Frequently ill child Syndrome. *Antibiot Khimioter.* 2012;57(9–10):8–16. (In Russ).]
14. Kwinta P, Tomasik T, Klimek M, et al. [Health status at the age of 5–7 years of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Przegl Lek.* 2009;66(1–2):21–26. (In Polish).]
15. Alm B, Erdes L, Möllborg P, et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics.* 2008;121(4):697–702. doi: 10.1542/peds.2007-1232.
16. Захарова Л.А. Взаиморегуляция развития нейроэндокринной и иммунной систем // *Онтогенез.* — 2010. — Т.41. — №6 — С. 414–424. [Zakharova LA. Cross-regulation in development of neuroendocrine and immune systems. *Ontogenez.* 2010;41(6):414–424. (In Russ).]
17. Faa G, Fanni D, Gerosa C, et al. Multiple organ failure syndrome in the newborn: morphological and immunohistochemical data. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(Suppl 5):68–71. doi: 10.3109/14767058.2012.714643.
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 neuroendocrine and immune systems in early development. *Izv Akad Nauk Ser Biol.* 2014;(5):437–447. (In Russ).] doi: 10.7868/S0002332914050154.