



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.010>
УДК 616-053.31-071.3



Прилуцкая В.А.¹ ✉, Мириленко А.П.², Гончарик А.В.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный аграрный технический университет, Минск, Беларусь

Перинатальные и младенческие предикторы нарушений физического развития у двухлетних детей, рожденных маловесными для гестационного возраста

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Прилуцкая В.А.; сбор материала – Прилуцкая В.А., Гончарик А.В.; статистическая обработка данных – Прилуцкая В.А., Мириленко А.П.; написание текста – Прилуцкая В.А.; редактирование – Прилуцкая В.А.

Подана: 29.03.2024

Принята: 15.04.2024

Контакты: 2489861@rambler.ru

Резюме

Цель исследования. Выявить перинатальные и младенческие предикторы нарушений физического развития у двухлетних детей, рожденных маловесными для гестационного возраста.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, в которое включено 216 доношенных детей, наблюдавшихся до двухлетнего возраста. Выделено 2 группы: 101 маловесный для гестационного возраста ребенок и 86 нормовесных при рождении детей. Всем детям проводились сбор анамнестических данных, динамические физикальные обследования, комплекс лабораторно-инструментальных исследований с определением уровней гормонов. Траектории догоняющего роста определялись на основании динамики Z-score антропометрических показателей. Экзаменационную выборку составили 29 маловесных при рождении детей.

Результаты. Динамика антропометрических показателей в первые два года жизни характеризовалась тремя траекториями: замедленный рост (14%), догоняющий рост (71%) и быстрый догоняющий рост (15%). На траектории индекса массы тела у детей основной группы в первые 2 года жизни оказывали влияние: отягощенный наследственный анамнез родителей по избыточной массе тела и ожирению, динамика прибавок массы тела за 3, 6 и 12 месяцев, уровни ИФР-1 и лептина сыворотки крови, длительность грудного вскармливания. При многофакторном анализе выявлены предикторы быстрого догоняющего роста с формированием избыточной массы тела и ожирения у двухлетних детей, рожденных маловесными: индекс массы тела матери 25,0 кг/м² и более, Z-score массы тела в 6 месяцев жизни, грудное вскармливание менее 1 месяца. Установлены предикторы замедленного догоняющего роста с сохранением дефицита МТ и недостаточности питания: Δ Z-score массы тела за первые 6 месяцев, грудное вскармливание менее 6 месяцев. Разработанные прогностические модели позволяют с высокими чувствительностью и специфичностью

прогнозировать нарушения траекторий догоняющего роста и устойчиво работают на экзаменационной выборке.

Заключение. Комплексная динамическая оценка совокупности выявленных антен- и постнатальных клинико-лабораторных факторов риска обеспечивает точность определения вероятности нарушений физического развития у двухлетних детей, рожденных маловесными.

Ключевые слова: дети, физическое развитие, маловесные для гестационного возраста, прогнозирование, Z-score, лептин, ИФР-1

Prylutskaya V.¹ ✉, Mirylenka A.², Goncharik A.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Belarusian State Agrarian Technical University, Minsk, Belarus

Perinatal and Infant Predictors of Physical Development Disorders in Two-Year-Old Children Born Small for Gestational Age

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design – Prylutskaya V.; collection of material – Prylutskaya V., Goncharik A.; statistical processing of results – Prylutskaya V., Mirylenka A.; writing the text – Prylutskaya V.; editing – Prylutskaya V.

Submitted: 29.03.2024

Accepted: 15.04.2024

Contacts: 2489861@rambler.ru

Abstract

Purpose of the study. To identify perinatal and infant predictors of physical development disorders in two-year-old children born small for gestational age.

Materials and methods. A prospective study was conducted, in which 216 full-term children were followed up to the age of two years. There were 2 groups: 101 small for gestational age and 86 normal weight at birth. All children underwent collection of anamnestic data, dynamic physical examinations, a series of laboratory and instrumental methods with determination of hormone levels. Catch-up growth trajectories of were determined based on the basis of the dynamics of Z-score anthropometric indicators. The sample consisted of 29 low birth weight children.

Results. The dynamics of anthropometric indicators in the first two years of life were characterised by three trajectories: slow growth (14%), catching up growth (71%) and fast catching up growth (15%). The trajectories of BMI in children of the main group in the first 2 years of life were influenced by the parents' family history of excess weight and obesity, the dynamics of weight gain for 3, 6 and 12 months, the levels of IGF-1, leptin, duration of breastfeeding. Multivariate analysis revealed predictors of rapid catch-up growth with the formation of excess body weight and obesity in two-year-old children born with low birth weight: maternal BMI of 25.0 kg/m² or more, Z-score weight gain at 6 months of life, breastfeeding for less than 1 month. Predictors of slow catch-up growth with persistence of BW deficiency and malnutrition were identified: Δ Z-score BW for the first 6 months;

breastfeeding for less than 6 months. The developed predictive models allow to predict violations of catch-up growth trajectories with high sensitivity and specificity and work consistently in the examination sample.

Conclusion. A comprehensive dynamic assessment of the totality of identified ante- and postnatal clinical and laboratory risk factors ensures the accuracy of determining the likelihood of physical development disorders in two-year-old children born with low birth weight.

Keywords: children, physical development, small for gestational age, prediction, Z-score, leptin, IGF-1

■ ВВЕДЕНИЕ

Масса тела (МТ) при рождении является одновременно маркером пренатального состояния и надежным предиктором здоровья новорожденных [1]. С практической точки зрения маловесные для гестационного возраста новорожденные – это гетерогенная группа вследствие многообразия причин внутриутробного формирования этой патологии и отсутствия единых ее дефиниций [1, 2]. Большинство авторов признают родительские, плацентарные и плодовые факторы риска рождения маловесных детей, выделяют социально-экономические и экологические причины. В неонатологии и педиатрии в случае МТ ребенка при рождении, равной значению менее 10-го перцентиля для гестационного возраста и пола, диагностируется одно из нарушений, классифицируемых Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как «Замедленный рост и недостаточность питания плода (МКБ-10: P05)» [3].

Маловесные для гестационного возраста новорожденные имеют повышенные риски неонатальной заболеваемости и смертности, формирования осложнений периода адаптации с необходимостью госпитализации по сравнению с младенцами с должнствующими антропометрическими характеристиками [1, 4]. Показано, что на первом году жизни в структуре заболеваний у таких младенцев преобладают отставание в физическом развитии (ФР), заболевания желудочно-кишечного тракта, отклонения моторного и доречевого развития, анемии. В раннем возрасте ведущее место занимают болезни органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, в школьном – проблемы нутритивного статуса, нервно-психического развития и когнитивной дисфункции [2, 5, 6]. Согласно гипотезе Баркера [7], предполагающей, что окружающая внутриутробная среда и здоровье новорожденного программируют последующие метаболизм и рост организма, для маловесных детей в последующие возрастные периоды характерен высокий риск ожирения и ассоциированных с ним состояний (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет (СД) 2-го типа, инсулинорезистентность, метаболический синдром). В качестве основного механизма констатируется, что внутриутробное ограничение питательных субстратов и энергии приводит к преимущественному развитию мозга, сердца за счет других тканей и органов (мышечная, поджелудочная железа, нефроны почек и др.) [7, 8].

Большинство маловесных младенцев в первые месяцы жизни проходят период ускоренного линейного роста. Постнатальная высокая скорость прибавок массы и длины тела, наблюдающаяся после периода внутриутробной задержки роста,

позволяет детям вернуться на свою генетическую траекторию, однако 10–20% таких младенцев сохраняют низкие темпы роста и в постнатальном периоде. Догоняющий рост (англ. catch-up growth) обычно определяется как скорость роста, превышающая пределы нормы в течение определенного периода времени после периода задержки роста [9]. Существует дилемма, когда традиционная форсированная дотация нутриентов позволяет достаточно быстро достичь целевых значений МТ, но приводит к неблагоприятным отдаленным метаболическим последствиям и ожирению, а замедление прибавок массы и длины тела, окружности головы является фактором риска задержки нервно-психического и интеллектуального развития, нутритивной недостаточности. Однако ни по одной из этих позиций в настоящее время не достигнуто единой точки зрения [1, 6, 10]. Поэтому важно определить, как часто развивается избыточная МТ у маловесных при рождении детей в раннем и дошкольном возрасте и существует ли у таких детей критический период повышенного риска ожирения, что важно для организации раннего интегрированного междисциплинарного ведения маловесных при рождении младенцев.

Таким образом, наиболее актуальными направлениями исследований в настоящее время являются поиск предикторов и реализующих факторов формирования постнатального дефицита или избытка МТ, оценка темпов и длительности высоких прибавок МТ, изучение особенностей гормональной адаптации для персонализации оказания медицинской помощи.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить перинатальные и младенческие предикторы нарушений физического развития у двухлетних детей, рожденных маловесными для гестационного возраста, и разработать прогностические модели отклонений догоняющего роста.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На клинической базе в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (РНПЦ «Мать и дитя») проведено проспективное исследование, в которое включено 216 доношенных детей, наблюдавшихся в динамике до двухлетнего возраста. Сформировано 2 группы: 101 маловесный для гестационного возраста ребенок (группа 1, Гр1) и 86 нормовесных при рождении детей (группа сравнения, группа 2, Гр2). Исследование было одобрено комитетом по этике РНПЦ «Мать и дитя». Критерии включения: гестационный возраст 37–41 неделя; добровольное информированное согласие законного представителя на участие в исследовании. Критерии исключения: прегестационный СД, гестационный СД с инсулинотерапией, декомпенсированные эндокринные и соматические заболевания женщины, многоплодная беременность, диагностированные врожденные пороки развития или наследственные синдромы у ребенка. Согласно МКБ-10 маловесными считали новорожденных, МТ которых при рождении была менее 10-го перцентиля для пола и гестационного возраста; соответствующими гестационному возрасту (нормовесными) – детей с МТ при рождении от 10-го до 90-го перцентиля [3]. Дети были сопоставимы по полу и гестационному возрасту, имели статистически значимые различия прямых и производных антропометрических характеристик при рождении, что определено дизайном исследования. Возраст матерей при рождении ребенка составил 30 (25–33) лет в Гр1 и 29 (26–32) лет в Гр2 ($p=0,945$).

Прегравидарный индекс массы тела (ИМТ) не имел различий в группах наблюдения (21,9 (19,3–24,2) кг/м² и 21,5 (19,3–24,2) кг/м² соответственно, $p=0,425$). Гестационная прибавка МТ женщин, родивших маловесных новорожденных, была статистически значимо ниже (11 (8–14) кг и 13 (11–16) кг, $p<0,001$).

Сбор и учет анамнестических данных проводили непосредственно у родителей и путем выкопировки из медицинской документации. Антропометрические измерения проводили при рождении, в динамике неонатального периода, в возрасте 1, 3, 6, 12, 24 месяцев жизни. При оценке антропометрического статуса использовали прямые (МТ, длина тела (ДТ), прибавки МТ и ДТ) и рассчитывали производные (ИМТ, Z-score) антропометрические показатели. Параметр Z-score отражал число стандартных отклонений исследуемого показателя от среднего значения в стандартной популяции детей соответствующего возраста и пола. ИМТ вычисляли по формуле Кетле (отношение МТ в килограммах к ДТ в метрах, возведенной в квадрат). Диагноз ожирения устанавливали после двух лет жизни в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) при ИМТ, превышающем на 2 и более стандартных отклонения, рекомендованных для данного возраста и пола, избыточную МТ и риск избыточной МТ – от +1,0 до +2,0 [11]. ФР новорожденных оценивали с учетом гестационного возраста на основании нормативов Intergrowth-21st с использованием компьютерной программы [12], с 1 месяца до 2 лет жизни – на основании международных антропометрических стандартов ВОЗ Anthro (для детей 0–60 месяцев) с использованием компьютерной программы [13]. Для оценки различных форм нарушения питания и ФР с использованием величины показателя Z-score и их комбинаций также применяли рекомендации Союза педиатров России по оценке антропометрических показателей детей первого года жизни [14].

Догоняющий рост определяли как увеличение (дельта, Δ) Z-score более 0,67 между двумя временными точками согласно рекомендациям Ong K.K. [15]. Это соответствует ширине каждого основного перцентильного коридора на стандартных антропометрических диаграммах (например, с 10-го по 25-й), поэтому принято считать клинически значимым. Скорость догоняющей динамики антропометрических показателей между двумя временными точками наблюдения оценивали на основании динамики показателя Z-score (Δ Z-score $\leq 0,67$, Z-score $> 0,67$, Z-score $> 1,28$), что соответствует категориям «без пересечения», «пересечение одного вверх» и «пересечение двух или более вверх» основного перцентильного МТ, ДТ или ИМТ на диаграммах ВОЗ соответственно [16].

Уровни лептина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в пуповинной крови новорожденных, сыворотке крови детей в динамике неонатального периода, раннего возраста определяли иммуноферментным методом в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителями наборов реагентов.

Внешняя валидация моделей прогнозирования отклонений догоняющего роста проведена на экзаменационной выборке из 29 детей раннего возраста, рожденных маловесными к сроку гестации. Выборки были сопоставимы по полу, МТ, Z-score МТ, Z-score ИМТ при рождении и в 2 года жизни детей.

Сбор данных и их систематизация проводились в таблицах Microsoft Office Excel. Статистическая обработка данных выполнялась в программах Statistica 10 и SPSS Statistics 23. Учитывая распределение некоторых признаков в группах исследования, отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро – Уилка,

Колмогорова – Смирнова, графического анализа данных), использовали непараметрические методы. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики: тест Манна – Уитни, непараметрический критерий Краскела – Уоллиса, при обнаружении статистически значимой зависимости проводили попарные сравнения средних рангов. Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%)); для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса, менее 5 – двухсторонний точный критерий Фишера. При прогнозировании использовали методы математического моделирования с применением логистической регрессии. Для отбора предикторов в модели многофакторной логистической регрессии проводили монофакторный анализ. Для всех показателей рассчитывали отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (95% ДИ) и уровень статистической значимости. Качество приближения прогностических моделей оценивалось на основе метода максимального правдоподобия, показателями которого являлись отрицательный удвоенный логарифм функции правдоподобия ($-2LL$), мера определенности R^2 Найджелкерка, критерий согласия (χ^2 Пирсона). С целью оценки качества прогностической модели использовался график ROC-кривой, в качестве количественной интерпретации применялся показатель AUC (площади под кривой). После определения диагностического порога при ROC-анализе рассчитывали чувствительность, специфичность, точность модели, отношение правдоподобия. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных анамнеза, антропометрических характеристик и показателей лабораторного исследования выявлены особенности и статистически значимые различия у детей и родителей основной группы и группы сравнения. Результаты исследования свидетельствуют о том, что к двум годам жизни маловесные дети сохраняли более низкие показатели антропометрического статуса. МТ двухлетних детей Гр1 составила 12,0 (10,8–12,6) кг против 12,4 (11,6–13,2) кг в Гр2 ($p=0,003$), ИМТ – 15,6 (14,7–16,5) кг/м² и 16,2 (15,5–16,7) кг/м² соответственно ($p=0,014$). Доля двухлетних детей с МТ, соответствующей возрасту, была статистически значимо ниже в основной группе (71,3% против 100,0%, $p < 0,001$).

Динамика антропометрических показателей детей основной группы в первые два года жизни характеризовалась тремя траекториями: замедленный догоняющий рост ($n=14$, 13,9%, группа 1А), оптимальный догоняющий рост ($n=72$, 71,2%, группа 1Б) и быстрый догоняющий рост ($n=15$, 14,9%, группа 1В). Проведен сравнительный анализ потенциальных факторов риска у маловесных доношенных детей с разными траекториями догоняющего роста за первые 2 года жизни, что отражено в табл. 1. Получены статистически значимые различия по антенатальным показателям (прегравидарный ИМТ матери, величина ИМТ матери $\geq 25,0$ кг/м², избыточная МТ матери и (или) отца) и постнатальным параметрам (динамические прямые и производные антропометрические показатели детей, уровни лептина и ИФР-1 сыворотки крови, длительность грудного вскармливания).



Таблица 1

Факторы риска у маловесных детей с разными траекториями догоняющего роста индекса массы тела в первые 2 года жизни, Ме (Q1–Q3) или абс. число (%)

Table 1

Risk factors in small for gestational age children with different trajectories of catch-up growth in body mass index in the first 2 years of life, Me (Q1–Q3) or abs. number (%)

Показатель	Группа по траектории догоняющего роста			Статистическая значимость различий, p
	Замедленный догоняющий рост, Гр1А, n=14	Оптимальный догоняющий рост, Гр1Б, n=72	Быстрый догоняющий рост, Гр1В, n=15	
Прегравидарный ИМТ матери, кг/м ²	23,1 (21,0–24,5)	21,1 (19,2–23,4)	27,4 (20,7–30,7)	p=0,022 p _{1Б-1В} =0,020
ИМТ матери ≥25,0 кг/м ²	2 (14,3)	10 (13,9)	8 (53,3)	p=0,002 p _{1А-1Б} =0,050 p _{1Б-1В} =0,002
ИМТ матери <18,5 кг/м ²	2 (14,3)	9 (12,5)	2 (13,3)	p=0,982
Гестационная прибавка МТ, кг	10,0 (8,0–13,0)	11,0 (9,0–14,0)	8,5 (5,0–12,5)	p=0,153
ИМТ матери и (или) отца ≥25,0 кг/м ²	10 (71,4)	35 (48,6)	13 (86,7)	p=0,013 p _{1Б-1В} =0,016
МТ, г	2445 (2300–2590)	2475 (2340–2670)	2510 (2380–2700)	p=0,431
Z-score МТ	–1,91 (–2,25 – –1,50)	–1,80 (–2,17 – –1,45)	–1,70 (–2,04 – –1,30)	p=0,443
ДТ, см	48 (45–49)	48 (47–49)	49 (47–49)	p=0,206
Z-score ДТ	–0,89 (–2,23 – –0,47)	–0,62 (–1,52 – –0,47)	–0,47 (–1,15 – –0,08)	p=0,248
Лептин пуповинной крови, нг/мл	4,47 (1,04–6,89)	1,75 (0,99–4,24)	5,02 (1,18–7,63)	p=0,221
ИФР-1 сыворотки крови на 3–7-е сутки жизни, нг/мл	48,6 (38,5–77,9)	83,5 (39,1–96,3)	58,9 (33,1–42,6)	p=0,043 p _{1А-1Б} =0,041
Потребность в оказании медицинской помощи на 2-м этапе	12 (85,7)	50 (69,4)	11 (73,3)	p=0,459
Длительность оказания медицинской помощи на 2-м этапе, койко-день	21 (17–25)	21 (18–25)	19 (15–24)	p=0,830
Z-score МТ 1 мес.	–1,82 (–2,99 – –1,59)	–1,63 (–2,11 – –0,93)	–1,59 (–1,78 – –0,93)	p=0,083
Δ Z-score МТ за 1-й мес.	–0,28 (–0,50–0,28)	0,33 (–0,21–0,82)	0,31 (–0,44–0,58)	p=0,016 p _{1А-1Б} =0,012
Z-score ИМТ 1 мес.	–1,94 (–2,17 – –1,48)	–1,03 (–1,61 – –0,17)	–0,86 (–1,73 – –0,45)	p=0,013 p _{1А-1Б} =0,010
Δ Z-score ИМТ за 1-й мес.	0,31 (–0,04–0,73)	1,15 (0,51–1,87)	1,41 (0,60–2,19)	p=0,010 p _{1А-1Б} =0,009 p _{1А-1В} =0,047
Z-score МТ 3 мес.	–1,54 (–2,10 – –1,22)	–0,81 (–1,56 – –0,27)	–0,47 (–1,72–0,40)	p=0,006 p _{1А-1Б} =0,014 p _{1А-1В} =0,009
Δ Z-score МТ за 3 мес.	0,23 (–0,30–0,42)	0,85 (0,39–1,48)	1,06 (0,09–1,72)	p=0,008 p _{1А-1Б} =0,009 p _{1А-1В} =0,023
Z-score ИМТ 3 мес.	–1,46 (–1,99 – –0,57)	–0,49 (–1,36 – –0,07)	–0,58 (–1,35–0,20)	p=0,170
ИФР-1 сыворотки крови 3 мес., нг/мл	46,3 (35,7–48,8)	53,5 (39,8–85,9)	88,1 (74,5–101,7)	p=0,012 p _{1А-1В} =0,008

Окончание таблицы 1

Z-score МТ 6 мес.	-1,50 (-1,69 – -1,01)	-0,50 (-1,06–0,10)	-0,07 (-0,36–0,60)	p<0,001 p _{1A-1B} =0,010 p _{1A-1B} <0,001 p _{1B-1B} =0,037
Δ Z-score МТ за 6 мес.	0,28 (0,13–0,41)	1,32 (0,79–1,89)	2,11 (1,36–2,30)	p<0,001 p _{1A-1B} =0,003 p _{1A-1B} <0,001
Z-score ИМТ 6 мес.	-1,06 (-2,33 – -0,54)	-0,56 (-0,97–0,24)	0,05 (-1,02–1,12)	p=0,020 p _{1A-1B} =0,002
Δ Z-score ИМТ за 6 мес.	1,11 (0,43–1,68)	1,62 (1,12–2,42)	2,18 (1,81–2,70)	p=0,010 p _{1A-1B} =0,007
Лептин сыворотки крови 6 мес., нг/мл	1,05 (0,78–2,15)	1,59 (1,06–2,43)	2,15 (1,80–2,55)	p=0,023 p _{1A-1B} =0,018
Z-score МТ 12 мес.	-0,83 (-1,08 – -0,47)	0,16 (-0,37–0,65)	1,05 (0,76–2,06)	p<0,001 p _{1A-1B} =0,003 p _{1A-1B} <0,001 p _{1B-1B} <0,001
Δ Z-score МТ за 12 мес.	1,14 (0,98–1,39)	1,92 (1,35–2,41)	3,05 (2,27–3,63)	p<0,001 p _{1A-1B} =0,003 p _{1A-1B} <0,001 p _{1B-1B} <0,001
Z-score ИМТ 12 мес.	-0,56 (-1,54 – -0,20)	0,04 (-0,59–0,65)	1,34 (0,54–2,14)	p<0,001 p _{1A-1B} =0,043 p _{1A-1B} <0,001 p _{1B-1B} <0,001
Δ Z-score ИМТ за 12 мес.	1,39 (0,94–1,98)	2,10 (1,54–2,81)	3,98 (2,72–4,48)	p<0,001 p _{1A-1B} =0,038 p _{1A-1B} <0,001 p _{1B-1B} =0,002
Пассивное курение	9 (64,3)	26 (36,1)	8 (53,3)	p=0,098
Грудное вскармливание, мес.	2,0 (1,0–5,0)	8,5 (3,0–11,0)	1,0 (0,3–7,0)	p<0,001 p _{1A-1B} =0,004 p _{1B-1B} =0,021
Введение первого прикорма, мес.	4,5 (4,0–6,0)	5,3 (4,5–6,0)	4,0 (4,0–6,0)	p=0,146

Установлено, что дети с замедленным догоняющим ростом имели статистически значимые различия Δ Z-score ИМТ за 1-й месяц (p=0,010, p_{1A-1B}=0,009, p_{1A-1B}=0,047) и Δ Z-score МТ за 3 месяца (p=0,008, p_{1A-1B}=0,009, p_{1A-1B}=0,023). Выявлено, что уже с 3 месяцев жизни отмечались существенно более высокие значения Z-score МТ в Гр1В по сравнению с Гр1Б (p=0,014) и Гр1А (p=0,009). Z-score ИМТ в два года жизни закономерно статистически значимо различались в анализируемых группах маловесных при рождении детей (Гр1А -1,44 (-1,55 – -1,25), Гр1Б -0,08 (-0,55–0,60), Гр1В 1,55 (1,31–2,01), p<0,001).

Выявлены значимые различия уровней ИФР-1 на 3–7-е сутки (p=0,043, p_{1A-1B}=0,041) и в 3 месяца (p=0,012, p_{1A-1B}=0,008), лептина в сыворотке крови в 6 месяцев (p=0,023, p_{1A-1B}=0,018). Полученные данные демонстрируют, что в качестве гормональных детерминант роста и прибавок массы тела у новорожденных и детей раннего возраста могут рассматриваться младенческие уровни лептина и ИФР-1.

Для прогнозирования риска формирования нарушений ФР в 2 года использованы модели бинарной логистической регрессии. Анализ данных монофакторного регрессионного анализа всех показателей, ассоциированных с быстрым догоняющим

ростом с формированием избыточной МТ и ожирения, выявил статистически значимую связь с ИМТ матери (ОШ 3,56 (95% ДИ 1,26–10,09), $p=0,017$), уровнем ИФР-1 сыворотки крови в 3 месяца (ОШ 1,03 (95% ДИ 1,01–1,06), $p=0,018$), МТ в 6 месяцев (ОШ 1,001 (95% ДИ 1,000–1,002), $p=0,002$), Z-score МТ в 6 месяцев (ОШ 3,31 (95% ДИ 1,52–7,21), $p=0,003$), Δ Z-score МТ за 6 месяцев (ОШ 2,87 (95% ДИ 1,32–6,20), $p=0,008$), ИМТ в 6 месяцев (ОШ 1,55 (95% ДИ 1,02–2,34), $p=0,038$), Z-score ИМТ в 6 месяцев (ОШ 1,95 (95% ДИ 1,04–3,66), $p=0,037$), длительностью грудного вскармливания (ОШ 0,87 (95% ДИ 0,77–0,99), $p=0,040$). Среди дихотомических факторов статистически значимыми были избыточная МТ или ожирение матери (ОШ 7,05 (95% ДИ 2,16–23,02), $p<0,001$), Δ Z-score МТ за 6 месяцев более 1,28 (ОШ 4,78 (95% ДИ 1,25–18,25), $p=0,022$), грудное вскармливание в 1 месяц жизни (ОШ 0,024 (95% ДИ 0,07–0,81), $p=0,021$). Исходные антропометрические данные, пол ребенка не имели статистической значимости.

Для оценки уровня лептина сыворотки крови в 6 месяцев, ассоциированно с риском быстрого догоняющего роста, этот показатель был категоризирован с использованием cut-point-анализа. Точка, задающая значение разделения негативного и позитивного прогнозов, определялась по условию достижения максимального значения критерия значимости ОШ. В результате процедуры категоризации определен негативный фактор прогноза: содержание сывороточного лептина 1,75 нг/мл и более имело ОШ, равное 14,21 (95% ДИ 1,67–121,32), $p=0,015$. С учетом числа определений данного адипокина ($n=59$) данный показатель не включен в многофакторную модель прогнозирования, но был проведен ROC-анализ, и рассчитаны чувствительность и специфичность, составившие 90,0% и 61,2% соответственно при точности 75,6%, что согласуется с нашими предыдущими результатами и исследованиями других авторов [18, 19].

Важно отметить, что Léniz A. и соавт. (2019) считают, что адипокины могут оказывать влияние на тип догоняющего роста, поскольку исследователями были обнаружены различия между выделенными группами, и что прогноз состояния здоровья детей с замедленным и быстрым догоняющим ростом различен не только в зрелом возрасте, но и в первые месяцы жизни [19]. В исследовании Upners E.N. и соавт. (2022) показана роль ИФР-1 как важного анаболического гормона, которая не ограничивается влиянием на линейный рост плодов и детей [20]. Авторы полагают, что связь между ИФР-1 и прибавками МТ была опосредована не только увеличением жировой массы, так как данный гормон также способствует росту костей, увеличивает мышечную массу и стимулирует дифференцировку преадипоцитов [18, 20].

Вероятность быстрого догоняющего роста с формированием избыточной массы тела и ожирения у маловесных при рождении детей может быть вычислена по формуле логистической регрессии с соответствующими коэффициентами и константой (табл. 2). Разработанная мультивариантная регрессионная модель включает три предиктора: ИМТ матери 25,0 кг/м² и более, Z-score МТ в 6 месяцев, грудное вскармливание в 1 месяц. Разработанная прогностическая математическая модель имеет следующие характеристики: $-2LL=58,89$, R^2 Кокса и Снелла = 0,222, R^2 Найджелкерка = 0,380, $\chi^2=23,64$, $p<0,001$.

Результаты ROC-анализа (рис. 1) позволяют говорить о хорошем качестве модели. Полученной ROC-кривой соответствовало значение AUC, равное 0,859 (95% ДИ 0,769–0,949), $p<0,001$. При пороговом значении, составляющем 0,171 и более, чувствительность составила 86,7%, специфичность – 83,5%.

Таблица 2
Переменные в уравнении модели определения вероятности быстрого догоняющего роста с формированием избыточной массы тела и ожирения в 2 года жизни у детей, рожденных маловесными для гестационного возраста

Table 2
Variables in the equation of the model for determining the probability of rapid catch-up growth with the formation of overweight and obesity at 2 years of age in a children born small for gestational age

Предиктор	B	SE	Статистика Вальда	Статистическая значимость	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	
						нижняя граница	верхняя граница
ИМТ матери 25,0 кг/м ² и более	2,148	0,718	8,953	0,003	8,569	2,098	34,999
Z-score МТ в 6 мес.	1,000	0,412	5,890	0,015	2,718	1,212	6,094
Грудное вскармливание в 1 мес.	-1,556	0,744	4,379	0,036	0,211	0,049	0,906
Константа	-0,986	0,582	2,868	0,090	0,373		

Внешняя валидация разработанной модели проведена на группе, включавшей 29 детей раннего возраста, рожденных маловесными для гестационного возраста в 2021 г. (валидация по времени). Исходная и экзаменационная выборки сопоставимы по гендерной принадлежности и исходным антропометрическим показателям новорожденных, антропометрии в 2 года жизни. Получены 7 истинно положительных (ИП) результатов, 16 истинно отрицательных (ИО), 5 ложноположительных (ЛП), 1 ложноотрицательный (ЛО). Точность составила 79,3%, чувствительность – 87,5%,

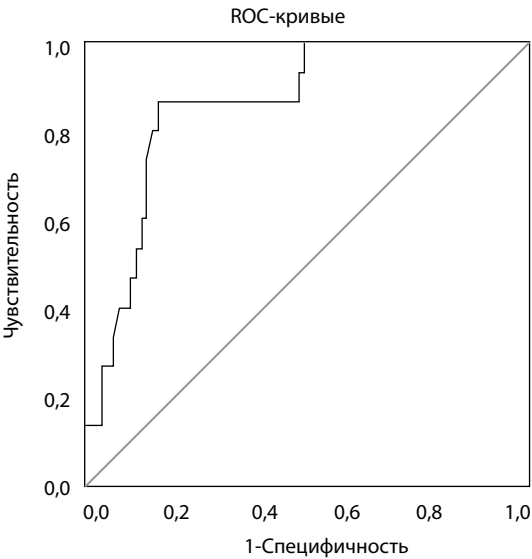


Рис. 1. ROC-анализ качества модели вероятности быстрого догоняющего роста с формированием избыточной массы тела и ожирения в 2 года жизни у детей, рожденных маловесными для гестационного возраста
Fig. 1. ROC analysis of the quality of the model for determining the probability of rapid catch-up growth with the formation of overweight and obesity at 2 years of age in a children born small for gestational age

специфичность – 86,2%, LR^+ – 3,68, LR^- – 0,16, то есть разработанная многофакторная прогностическая математическая модель устойчиво работает на экзаменационной выборке.

Результаты монофакторного логистического регрессионного анализа с последующим использованием пошагового отбора выявили значительную степень зависимости замедленного догоняющего роста с сохранением дефицита МТ и легкой недостаточности питания у обследованных детей от гормонального статуса младенцев и длительности грудного вскармливания. Среди дихотомических факторов при монофакторном анализе статистически значимыми были: Δ Z-score МТ за 3 месяца и за 6 месяцев менее 0,67 (ОШ 5,18 (95% ДИ 1,35–20,00), $p=0,016$ и ОШ 17,54 (95% ДИ 4,22–71,43), $p<0,001$ соответственно), Δ Z-score МТ за 6 месяцев менее 1,28 (ОШ 16,67 (95% ДИ 2,06–142,86), $p=0,008$), констатация грудного вскармливания в 3 и 6 месяцев (ОШ 0,22 (95% ДИ 0,07–0,74), $p=0,014$ и ОШ 0,19 (95% ДИ 0,05–0,74), $p=0,016$). Масса и рост родителей, исходные антропометрические данные, половая принадлежность, стационарное лечение в неонатальном периоде, динамика ДТ на первом году жизни не имели статистической значимости ($p>0,05$). Кроме того, подтверждены данные о роли количественных факторов риска (длительности грудного вскармливания (ОШ 0,41 (95% ДИ 0,16–0,94), $p=0,008$) и Δ Z-score МТ в 6 месяцев (ОШ 0,15 (95% ДИ 0,05–0,44), $p=0,001$). По нашим данным, уровень ИФР-1 в 3 месяца жизни также имел значение при замедленном догоняющем росте с сохранением дефицита МТ и ИМТ (ОШ 0,95 (95% ДИ 0,90–1,00), $p=0,041$), однако его роль нивелировалась при проведении мультифакторного анализа, что, вероятно, обусловлено объемом проведенного гормонального исследования ($n=60$).

Для оценки роли лептинемии у детей в 6 месяцев жизни в замедленном догоняющем росте этот показатель категоризирован с использованием cut-point-анализа. Оптимальное значение показателя для разделения на две группы, максимально различающиеся по риску сохранения дефицита МТ, – менее 1,20 нг/мл, с ОШ 5,87 (95% ДИ 1,45–23,89), $p=0,013$. С учетом ограниченного количества определений лептина ($n=59$) показатель не включен в мультифакторную модель прогнозирования. При выполнении ROC-анализа рассчитаны чувствительность и специфичность, составившие 63,6% и 77,1% при точности 70,4%.

В качестве предикторов для мультифакторной математической модели определения вероятности замедленного догоняющего роста с сохранением дефицита массы тела и недостаточности питания в 2 года жизни у детей, рожденных маловесными для гестационного возраста, в разных сочетаниях рассматривались все статистически значимые невязимосвязанные факторы риска. В окончательную модель вошли два предиктора: Δ Z-score МТ за 6 месяцев и грудное вскармливание в 6 месяцев (табл. 3). Разработанная математическая модель имеет следующие характеристики: $-2LL=46,11$, R^2 Кокса и Снелла = 0,265, R^2 Найджелкерка = 0,480, $\chi^2=28,94$, $p<0,001$.

При выполнении ROC-анализа (рис. 2) констатировано хорошее качество разработанной прогностической математической модели. Значение AUC ROC-кривой составило 0,882 (95% ДИ 0,766–0,998), $p<0,001$. Для практического применения в качестве точки разделения положительного и отрицательного прогнозов выбраны предсказанная вероятность 0,077 и соответствующие ей диагностические характеристики: чувствительность 84,6%, специфичность 72,8%.

Таблица 3
Переменные в уравнении модели определения вероятности замедленного догоняющего роста с сохранением дефицита массы тела и недостаточности питания в 2 года жизни у детей, рожденных маловесными для гестационного возраста
Table 3
Variables in the model equation for determining the probability of slow catch-up growth with persistence of underweight and malnutrition at 2 years of age in a children born small for gestational age

Предиктор	B	SE	Статистика Вальда	Статистическая значимость	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	
						нижняя граница	верхняя граница
Δ Z-score МТ за 6 мес.	-2,180	0,593	13,496	0,000	0,113	0,035	0,362
Грудное вскармливание в 6 мес.	-2,446	0,867	7,958	0,005	0,087	0,016	0,474
Константа	1,017	0,625	2,652	0,073	2,766		

Для возможности экстраполировать результаты нашего исследования выполнена проверка модели на тестовой выборке, в результате которой были получены достаточно высокие чувствительность и специфичность. При оценке работоспособности модели и классификационной схемы на экзаменационной выборке получено 4 ИП результата, 19 ИО, 5 ЛП, 1 ЛО. Точность составила 79,3%, чувствительность – 80,0%, специфичность – 79,2%, LR^+ – 3,84, LR^- – 0,25, то есть разработанная многофакторная математическая модель устойчиво работает на экзаменационной выборке.

Совокупность выявленных факторов риска определяет доступность предложенных методов прогнозирования нарушений ФР у маловесных при рождении детей, так как включает в себя анамнестические и динамические клинико-антропометрические

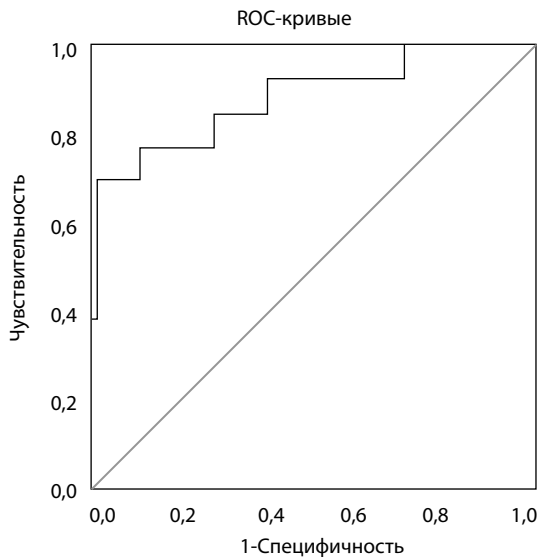


Рис. 2. ROC-анализ качества разработанной математической модели определения вероятности замедленного догоняющего роста с сохранением дефицита массы тела и недостаточности питания в 2 года жизни у детей, рожденных маловесными для гестационного возраста
Fig. 2. ROC analysis of the quality of the developed mathematical model for determining the probability of slow catch-up growth with persistence of underweight and malnutrition at 2 years of age in a children born small for gestational age

показатели, мониторируемые и контролируемые в каждом учреждении здравоохранения для оказания медицинской помощи новорожденным и детскому населению.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкая МТ при рождении у доношенных новорожденных ассоциирована с отклонениями физического развития и гормонального статуса в первые два года жизни. Постнатальная динамика антропометрических показателей маловесных новорожденных детей характеризуется тремя траекториями: замедленный догоняющий рост (14%), оптимальный догоняющий рост (71%) и быстрый догоняющий рост (15%).

На основе монофакторного анализа установлено, что статистически значимыми факторами, ассоциированными с вероятностью быстрого догоняющего роста с формированием избыточной массы тела и ожирения в 2 года жизни у детей, рожденных маловесными, являются избыточная МТ или ожирение матери и (или) отца, значения Z-score МТ в 3 и 6 месяцев, Δ Z-score МТ за 6 месяцев, Δ Z-score МТ за 6 месяцев более 1,28, уровень ИФР-1 сыворотки крови в 3 месяца, содержание лептина в 6 месяцев более 1,75 нг/мл, длительность грудного вскармливания.

По результатам монофакторного анализа наиболее значимыми предикторами, ассоциированными с вероятностью замедленного догоняющего роста у маловесных при рождении детей, являются ИМТ в 3 и 6 месяцев жизни, Z-score МТ в 1, 3 и 6 месяцев, Δ Z-score МТ за 3 и 6 месяцев менее 0,67, уровень ИФР-1 сыворотки крови в 3 месяца, содержание лептина в 6 месяцев менее 1,20 нг/мл, длительность грудного вскармливания.

На основе метода логистической регрессии разработаны математические модели риска быстрого догоняющего роста и риска замедленного догоняющего роста у маловесных при рождении детей. Независимыми факторами, определяющими риск формирования избыточной МТ и ожирения у двухлетних детей, являются избыточная МТ или ожирение у матери, Z-score МТ в 6 месяцев, грудное вскармливание менее 1 месяца жизни. Прогностический метод, основанный на данной модели, имеет чувствительность 86,7% и специфичность 83,5%. Независимыми факторами, определяющими риск сохранения дефицита массы тела и недостаточности питания у двухлетних детей основной группы, являются Δ Z-score МТ за 6 месяцев, грудное вскармливание менее 6 месяцев. Прогностический метод, основанный на данной модели, имеет чувствительность 84,6% и специфичность 72,8%. Разработанные прогностические модели устойчиво работают на экзаменационной выборке.

Комплексная динамическая оценка совокупности выявленных ante- и постнатальных клиничко-лабораторных факторов риска обеспечивает точность определения вероятности нарушений физического развития у двухлетних детей, рожденных маловесными для гестационного возраста. Сочетание нарушений жирового обмена у родителей, быстрого догоняющего роста в первые 6 месяцев жизни на фоне малой длительности грудного вскармливания (менее 1 месяца) и гормонального дисбаланса в качестве предикторов детского ожирения и избыточного веса обосновывает парадигму семейно-ориентированной профилактики ожирения, начиная с прегравидарного этапа, периода новорожденности и младенчества, с коррекцией модифицируемых факторов риска.

Полученные результаты могут рассматриваться в качестве убедительного довода для медицинских работников и членов семей маловесных детей в пользу

целесообразности отслеживания, оценки и контроля темпов роста младенцев, тем самым обеспечивая стратегию ранней профилактики нарушений антропометрического и нутритивного статуса.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prylutskaya V.A., Sukalo A.V. *Clinical and medical and social bases for assessing the health of children born small and large for gestational age*. Minsk: Belaruskaya navuka. 2022; 300 p. (in Russian)
2. Kiosov A.F. Problems with the Definition of Intrauterine Growth Retardation and Pathology Diagnostics. *Doctor.Ru*. 2020;19(3):6–11. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-6-11. (in Russian)
3. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision*. Division of Vital Statistics. WHO. 2011. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/misc/classification_diseases2011.pdf (accessed 27.09.2023).
4. Liu Q., Yang H., Sun X., Li G. Risk factors and complications of small for gestational age. *Pak. J. Med. Sci.* 2019;35(5):199–203. doi: 10.12669/pjms.35.5.253.
5. Ouyang F., Wang X., Wells J.C., Wang X., Shen L., Zhang J. The Associations of Birthweight for Gestational Age Status with Its Differential 0–2 Year Growth Trajectory and Blood Pressure at Two Years of Age in Chinese Boys and Girls. *Nutrients*. 2023;15(4):979. doi: 10.3390/nu15040979.
6. Wu D., Zhu J., Wang X., Shi H., Huo Y., Liu M., Sun F., Lan H., Guo C., Liu H., Li T., Jiang L., Hu X., Li T., Xu J., Yao G., Zhu G., Yu G., Chen J. Rapid BMI Increases and Persistent Obesity in Small-for-Gestational-Age Infants. *Front. Pediatr.* 2021;9:625853. doi: 10.3389/fped.2021.625853.
7. Hales C.N., Barker D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595–601. doi: 10.1007/BF00400248.
8. Gluckman P.D., Hanson M.A., Beedle A.S. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am. J. Hum. Biol.* 2007;19(1):1–19. doi: 10.1002/ajhb.20590.
9. Campisi S.C., Carbone S.E., Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. *Adv. Nutr.* 2019;10(1):104–111. doi: 10.1093/advances/nmy091.
10. Bouferoua F., El Mokhtar Khiari M., Benhalla N., Donaldson M. Predictive factors of catch-up growth in term, small for gestational age infants: a two-year prospective observational study in Algeria. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2023;36(9):842–850. doi: 10.1515/jpem-2023-0043.
11. Peterkova V.A., Bezlepina O.B., Bolotova N.V., Bogova E.A., Vasyukova O.V., Girsh Ya.V., Kiyaev A.V., Kostrova I.B., Malievskiy O.A., Mikhailova E.G., Okorokov P.L., Petraykina E.E., Taranushenko T.E., Khramova E.B. Clinical guidelines «Obesity in children». *Probl. Endocrinology*. 2021;67(5):67–83. doi: 10.14341/probl12802. (in Russian)
12. *The Global Health network [Electronic resource]*. Available at: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (accessed 25.09.2023).
13. *WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: Software for assessing growth and development of the world's children*. Geneva: WHO. 2010. Available at: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/> (accessed 25.09.2023).
14. *Program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation / methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Moscow; 2019, 112 p. (in Russian)
15. Ong K.K., Ahmed M.L., Emmett P.M., Preece M.A., Dunger D.B. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320(7240):967–71. doi: 10.1136/bmj.320.7240.967.
16. Shi H., Yang X., Wu D., Wang X., Li T., Liu H., Guo C., Wang J., Hu X., Yu G., Chen J. Insights into infancy weight gain patterns for term small-for-gestational-age babies. *Nutr. J.* 2018;17(1):97. doi: 10.1186/s12937-018-0397-z.
17. Mattsson M., Murray D.M., Hawkes C.P., Kiely M., Ni Chaoimh C., McCarthy F.P., Biesma R., Boland F. Body Mass Index Trajectories in the First 5 Years and Associated Antenatal Factors. *Front. Pediatr.* 2021;9:622381. doi: 10.3389/fped.2021.622381.
18. Sukalo A.V., Prylutskaya V.A., Solntseva A.V., Uvarova E.V. Modern views on the role of adipocytokines in programming hormonal and metabolic processes in small for gestational age children. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2015;1:130–141. (in Russian)
19. Léniz A., Portillo M.P., Fernández-Quintela A., Macarulla M.T., Sarasua-Miranda A., Del Hoyo M., Díez-López I. Has the adipokine profile an influence on the catch-up growth type in small for gestational age infants? *J. Physiol. Biochem.* 2019;75(3):311–319. doi: 10.1007/s13105-019-00684-6.
20. Upners E.N., Ljubicic M.L., Busch A.S., Fischer M.B., Almstrup K., Petersen J.H., Jensen R.B., Hagen C.P., Juul A. Dynamic Changes in Serum IGF-I and Growth During Infancy: Associations to Body Fat, Target Height, and PAPPA2 Genotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1):219–229. doi: 10.1210/clinem/dgab653.