

УДК 616-053.31-056.253:612.648.1

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-1-09>

Характеристика периода ранней адаптации и ключевые предикторы ее осложненного течения у детей, рожденных маловесными и маленькими к сроку гестации

А. В. Сукало, В. А. Прилуцкая

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить особенности ранней неонатальной адаптации у детей, рожденных маловесными и маленькими к сроку гестации, и определить ключевые предикторы ее осложненного течения.

Материалы и методы. Исследование проведено в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» и включало группу из 115 доношенных детей. Основную группу составили 77 детей с низкой массой тела (МТ) при рождении, среди которых выделено 2 подгруппы: исследуемая группа 1 (Гр1) — 52 маловесных и маленьких к сроку гестации ребенка с нарушениями адаптации, исследуемая группа 2 (Гр2) — 25 детей без признаков дезадаптации. Показатели липидного статуса, уровни адипокинов, витамина Д исследованы в диадах «мать-дитя». Контроль корректной работы выявленных предикторов и регрессионной модели проведен на экзаменационной выборке, включающей 38 маловесных новорожденных.

Результаты. Наличие в анамнезе у матерей плацентарной недостаточности, задержки роста плода и гипертензивных расстройств ассоциировано со значимым увеличением риска дезадаптации в раннем неонатальном периоде ($p = 0,036$, $p < 0,001$ и $p = 0,029$ соответственно). Прегравидарные МТ и индекс массы тела (ИМТ) матерей новорожденных из Гр1 были выше ($p = 0,026$ и $p = 0,035$). Установлено, что наиболее значимыми количественными неонатальными факторами, ассоциированными с риском дезадаптации маловесных детей, являлись гестационный возраст ($p = 0,002$), z -score МТ при рождении ($p = 0,003$), средний объем эритроцита ($p = 0,001$), уровень лептина пуповинной крови ($p = 0,033$). Разработана многофакторная модель определения вероятности осложненного течения раннего неонатального периода у маловесных к сроку гестации детей. $AUC = 0,95 \pm 0,025$ (0,902–0,998), $p < 0,001$. Установлена высокая воспроизводимость разработанной модели на экзаменационной выборке маловесных новорожденных.

Заключение. Поиск объективных критериев развития дезадаптации новорожденных является важной и сложной задачей современной неонатологии. Комплексная оценка совокупности анте-, интра- и постнатальных предикторов обеспечивает высокую точность прогнозирования вероятности осложненного течения неонатального периода.

Ключевые слова: дети, маловесный к сроку гестации, период адаптации, предикторы, z -score, лептин.

Вклад авторов. Сукало А.В.: концепция исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Прилуцкая В.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка, написание и редактирование текста, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках задания «Изучить биохимические и клинко-антропометрические показатели маловесных и крупновесных новорожденных с нарушениями ранней адаптации» Государственной программы научных исследований «Фундаментальные и прикладные науки — медицине», № госрегистрации 20200275.

Для цитирования: Сукало АВ, Прилуцкая ВА. Характеристика периода ранней адаптации и ключевые предикторы ее осложненного течения у детей, рожденных маловесными и маленькими к сроку гестации. *Проблемы здоровья и экологии*. 2022;19(1):65–74. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-1-09>

Characteristics of the period of early adaptation and key predictors of its complicated course in underweight and small for gestational age newborns

Alexander V. Sukalo, Veranika A. Prylutskaya

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To assess the characteristics of early neonatal adaptation in underweight and small for gestational age newborns and to determine the key predictors of its complicated course.

Materials and methods. The study was conducted at the Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child” and included a group of 115 full-term newborns. The main group consisted of 77 newborns with low body mass index (BMI) at birth, among whom 2 subgroups were distinguished: study group 1 (Gr1) – 52 underweight and small for gestational age newborns with adaptation disorders, study group 2 (Gr2) – 25 newborns without signs of maladaptation. Lipid status indicators, levels of adipokines and vitamin D were studied in mother-child dyads. To control the correct operation of the identified predictors and the regression model, an examination sample including 38 underweight newborns was studied.

Results. Maternal history of placental insufficiency, fetal growth retardation, and hypertensive disorders was associated with a significant increase in the risk of maladaptation in the early neonatal period ($p = 0.036$, $p < 0.001$, and $p = 0.029$, respectively). Pregravid body weight and BMI of the Gr1 women were significantly higher ($p = 0.026$ and $p = 0.035$). It has been found that the most significant quantitative neonatal factors associated with the risk of maladaptation in underweight for gestational age newborns, were gestational age ($p = 0.002$), z-score BW at birth ($p = 0.003$), mean corpuscular volume erythrocyte ($p = 0.001$), cord blood leptin level ($p = 0.033$). A multifactor model has been developed to determine the probability of a complicated course of the early neonatal period in underweight for gestational age newborns. AUC = 0.95 ± 0.025 (0.902–0.998), $p < 0.001$. A high degree of reproducibility of the developed model was established on the examination sample of underweight newborns.

Conclusion. The search for objective criteria for the development of neonatal maladaptation is an important and complex task of modern neonatology. A comprehensive assessment of the totality of ante-, intra- and postnatal predictors has a high accuracy in predicting the likelihood of a complicated course of the neonatal period.

Keywords: newborns, underweight for gestational age, adaptation period, predictors, z-score, leptin.

Author contributions. Sukalo A.V.: concept of the study, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Prylutskaya V.A.: concept and design of the study, collection of material, statistical processing, writing and editing the text, approval of the manuscript for publication

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out as part of the task “To study the biochemical and clinical-anthropometric indicators of small and large for gestational age newborns with early adaptation disorders” of the State Program of Scientific Research “Fundamental and Applied Sciences – Medicine”, State Registration No.20200275.

For citation: Sukalo AV, Prylutskaya VA. Characteristics of the period of early adaptation and key predictors of its complicated course in underweight and small for gestational age newborns. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(1):65–74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-1-09>

Введение

Одним из приоритетных направлений медицины в современных условиях является обеспечение демографической безопасности. Смещение планирования первой беременности на более поздний возрастной период, высокая частота нарушений фертильной функции и хронических соматических заболеваний у женщин не могут не отразиться на внутриутробном развитии плода и состоянии новорожденного. Однако вместе с безусловными достижениями в области акушерства и неонатологии по-прежнему

актуальны вопросы совершенствования организации и обеспечения эффективного сопровождения пациентов неонатального периода, которое прежде всего направлено на улучшение исходов.

Масса тела является маркером пренатального состояния и надежным предиктором здоровья новорожденных. В клинической практике термином «маловесный к сроку гестации» обозначают младенцев, имеющих при рождении МТ ниже 10-го процентиля для соответствующего гестационного возраста при значении длины тела

(ДТ) более 10-го перцентилля (МКБ-10: P05.0) [1]. Диагноз «Маленький к сроку гестации» обозначает, что значения ИМТ, ИДТ менее 10-го перцентилля для соответствующего гестационного возраста (МКБ-10: P05.1). Маловесность новорожденного ребенка полиэтиологична. Исследователи традиционно обсуждают большую группу соматических заболеваний матери, нарушений гестации, фетоплацентарной недостаточности, синдромальной патологии ребенка [2–4]. В последние годы принято выделять раннюю и позднюю форму задержки роста плода (ЗРП) с различными патогенетическими механизмами формирования [5]. Однако современные методы ультразвуковой диагностики не всегда могут точно определить, будет ли плод маловесным [6]. Убедительно доказано, что маловесные новорожденные имеют высокую вероятность осложнений неонатального периода, респираторной и неврологической заболеваемости в раннем детстве, когнитивной дисфункции и снижения способности к обучению в школьном возрасте, метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни [2, 7–9].

Важнейшими регуляторами скорости роста плода, траектории антропометрических показателей детей, метаболической адаптации являются гормоны (гормон роста, инсулиноподобные факторы роста (ИФР) 1, 2 и др.). В последнее время большое внимание уделяется гормонам жировой ткани. Адипоциты, являющиеся основным типом клеток жировой ткани, секретируют в кровь адипонектин, лептин, резистин, хемерин, оментин и висфатин. Во время беременности большинство адипоцитокинов секретируется организмом женщины, плацентой и самим плодом [3]. В последние годы появляется все больше данных о негативном влиянии нарушений обмена лептина не только на энергетический обмен, но и на функционирование иммунной, сердечно-сосудистой систем, когнитивные процессы [3, 8].

Дальнейшее совершенствование методик оценки перинатального риска и прогнозирования неонатальных осложнений, повышение их точности будет способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи и снижению неонатальной заболеваемости.

Цель исследования

Оценить особенности ранней неонатальной адаптации у детей, рожденных маловесными и маленькими к сроку гестации, и определить ключевые предикторы ее осложненного течения.

Материалы и методы

Исследование проведено в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» и включало группу из 115 доношенных детей, рожденных маловесными и маленькими к сроку гестации. Основную группу составили 77 детей с низкой ИМТ при рождении, среди которых выделено 2 подгруппы: исследуемая группа 1 (Гр1) — 52 маловесных и маленьких к сроку гестации ребенка с осложненным течением периода адаптации, исследуемая группа 2 (Гр2) — 25 детей без признаков дезадаптации. Группы были сопоставимы по полу (девочек в Гр1 — 37 (71,1 %) против 14 (56,0 %) в Гр2, $\chi^2 = 1,73$, $p = 0,188$). ИМТ детей в Гр1 составила 2285 (2095–2460) г, в Гр2 — 2560 (2500–2640) г, $U = 151,5$, $p < 0,001$, ИДТ — 47,0 (45,0–48,0) и 49,0 (48,0–50,0) см соответственно, $U = 210,0$, $p < 0,001$. Окружность головы у младенцев Гр1 была 32,0 (31,0–33,0) см, Гр2 — 33,0 (32,0–34,0) см, $U = 404,0$, $p = 0,006$. Окружность груди — 30,0 (29,0–31,0) см и 31,0 (31,0–32,0) см, $U = 355,0$, $p = 0,001$. Экзампонационная выборка состояла из 38 доношенных детей, маловесных и маленьких к сроку гестации, сопоставимых по полу, гестационному возрасту, антропометрическим показателям с основной группой. Осложненное течение раннего неонатального периода отмечалось у 26 (68,4 %) младенцев.

Критерии включения в исследование: доношенные новорожденные, маловесные к сроку гестации (ИМТ при рождении — менее 10-го перцентилля, ИДТ — более 10-го перцентилля) или маленькие к сроку гестации (ИМТ и ИДТ при рождении — менее 10-го перцентилля). Критерии исключения: новорожденные от матерей с наличием сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом 1-го типа, употреблением психоактивных веществ, дети из многоплодной беременности, наличие гемолитической болезни, выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний и болезней обмена у новорожденного. Исследование одобрено и утверждено на заседании комитета по этике при Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя». На всех обследованных новорожденных получены информированные согласия от законных представителей (мать или отец).

При оценке антропометрического статуса рассчитывали показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популя-

ции по отношению к возрасту и полу. ИМТ вычисляли как отношение МТ в килограммах к ДТ в метрах, возведенной в квадрат. Для расчета производных антропометрических показателей и оценки физического развития новорожденных использовали программу Intergrowth-21st [10].

Проведен сравнительный анализ данных анамнеза жизни, антропометрических характеристик родителей и старших детей, соматического статуса, особенностей течения беременности и родов у матерей. Наличие ЗРП было диагностировано антенатально на основании клинических, ультразвуковых и патологических доплерографических характеристик [5].

Во всех случаях после родов проводили макроскопическое исследование последа с расчетом площади поверхности плаценты и последующим гистологическим исследованием. Уровни адипокинов (лептина, адипонектина, висфатина), иризина, витамина Д (25 (ОН) D) в сыворотке крови женщин и пуповинной крови детей определяли иммуноферментным методом. Биохимические исследования (определение содержания общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)) проводили в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителями наборов реагентов, в лаборатории биохимических методов исследования научно-исследовательской части Белорусского государственного медицинского университета.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ «Statistica», 10, Microsoft Excel, SPSS 26 с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных на соответствие распределению Гаусса. При отличии от нормального распределения величин рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25–75 %), критерий Манна — Уитни (U). Качественные признаки представлены абсолютными величинами и относительными частотами. Для определения различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точный критерий Фишера (F). Для оценки влияния факторов рассчитывали отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (± 95 % ДИ) и уровень статистической значимости. Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода логистической регрессии [11]. Использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует

признаки в соответствии с их вкладом в модель, допустимый уровень значимости для коэффициентов модели $-0,1$. Качество модели оценивали с помощью метода валидации на экзаменационной выборке, прогностическую значимость — с помощью ROC-кривой с определением AUC (площади под кривой), чувствительности и специфичности. Клиническая значимость оценивалась как наиболее полезная при отношении правдоподобия $LR^+ > 5$ и $LR^- < 0,2$, полезной при $2 < LR^+ \leq 5$ и $0,2 < LR^- \leq 0,5$, польза отсутствует: $LR^+ \leq 2$ и $LR^- > 0,5$ [11]. Различия в группах считали достоверными при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При анализе антропометрических данных матерей обследованных новорожденных выявлен ряд особенностей, что отражено в таблице 1. У матерей маловесных детей Гр1 были статистически значимо выше прегравидарные МТ ($p = 0,026$) и ИМТ ($p = 0,002$). Средние показатели МТ старших детей в семьях не имели статистически значимых различий. Наличие в анамнезе у матерей плацентарной недостаточности, задержки роста плода и гипертензивных расстройств было ассоциировано со значимым увеличением риска дезадаптации в раннем неонатальном периоде ($p = 0,036$, $p < 0,001$ и $p = 0,029$ соответственно). Срок гестации был значимо ниже в Гр1 ($p < 0,001$). Уровни витамина Д (25 (ОН) D) в обеих группах находились в диапазоне гиповитаминоза, хотя и не имели значимых различий. Согласно данным литературных источников, имеется связь между низким содержанием витамина Д в организме беременных и повышенным риском осложнений во время гестации и в перинатальном периоде [12].

Медиана оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин находилась в пределах 8 (8–8) баллов. Отмечались значимо более низкие производные антропометрические показатели у новорожденных Гр1 по сравнению с Гр2. Перцентиль МТ при рождении в Гр1 составил 3,3 (0,9–8,5), в Гр2 — 8,2 (5,8–9,4), $U = 389,5$, $p = 0,005$, а z-score МТ был $-1,8$ (от $-2,4$ до $-1,4$) и $-1,4$ (от $-1,6$ до $-1,3$), $U = 388,5$, $p = 0,005$. Переходные состояния были представлены токсической эритемой (10 (19,2 %) и 5 (20,0 %), $\chi^2 = 0,01$, $p = 0,936$), гипогликемией (11 (21,2 %) против 3 (12,0 %), $F = 0,01$, $p = 0,529$) и процентом максимальной убыли МТ за первые сутки (1,5 (0,6–2,4) % и 1,8 (1,1–3,7) % в Гр1 и Гр2 соответственно,

$U = 485,0$, $p = 0,074$). Средняя ЧСС за первые сутки была 164 (140–180) и 138 (126–150) уд. в мин ($U = 282,0$, $p < 0,001$), что, по нашему мнению, обусловлено компенсаторной деза-

даптацией сердечно-сосудистой системы ребенка на фоне хронической внутриматочной гипоксии и плацентарной недостаточности.

Таблица 1. Характеристика анамнестических данных, состояния здоровья, течения беременности, родов и результатов лабораторного обследования матерей новорожденных исследуемых групп

Table 1. Characteristics of the anamnestic data, health state, course of pregnancy, childbirth and results of laboratory examinations of the mothers of the newborns in the study groups

Показатель	Исследуемая группа 1 n = 52	Исследуемая группа 2 n = 25	Статистическая значимость различий
Возраст матери, лет	31,0 (26,5–33,5)	31,0 (27,0–35,0)	$U = 623,0$, $p = 0,773$
Прегравидарная МТ, кг	59,5 (54,0–70,5)	55,0 (47,0–64,0)	$U = 445,5$, $p = 0,026$
Прегравидарный ИМТ, кг/м ²	21,3 (19,5–25,9)	20,0 (18,8–21,4)	$U = 455,5$, $p = 0,035$
МТ первого ребенка, г	3165 (2995–3325)	2890 (2600–3150)	$U = 63,5$, $p = 0,057$
Беременность по счету	2,0 (1,0–3,0)	2,0 (1,0–3,0)	$U = 571,0$; $p = 0,569$
Плацентарная недостаточность, абс. (%)	32 (61,5)	9 (36,0)	$\chi^2 = 4,42$, $p = 0,036$
Гипертензивные расстройства, абс. (%)	13 (25,0)	1 (4,0)	$F = 0,07$, $p = 0,029$
Задержка роста плода, абс. (%)	25 (48,1)	2 (8,0)	$F = 0,15$, $p < 0,001$
Гестационная прибавка МТ, кг	10,0 (8,0–13,0)	11,0 (9,0–15,0)	$U = 577,0$, $p = 0,429$
Роды по счету	1,0 (1,0–2,0)	1,5 (1,0–3,0)	$U = 563,5$; $p = 0,472$
Срок гестации, сут.	265 (259–270)	271 (266–277)	$U = 328,5$, $p < 0,001$
Кесарево сечение	33 (63,5)	14 (56,0)	$\chi^2 = 0,40$; $p = 0,530$
Площадь плаценты, см ²	300 (240–342)	272 (247–288)	$U = 403,5$, $p = 0,338$
Объем плаценты, см ³	480 (360–646)	427 (336–585)	$U = 427,5$, $p = 0,533$
Холестерин, нмоль/л	7,1 (6,3–8,5)	7,2 (6,0–8,6)	$U = 346,0$, $p = 0,817$
Триглицериды, нмоль/л	2,7 (2,0–3,6)	2,5 (1,8–3,3)	$U = 342,0$, $p = 0,765$
ЛПВП, нмоль/л	1,7 (1,4–2,0)	1,9 (1,6–2,3)	$U = 266,5$, $p = 0,084$
ЛПНП, нмоль/л	3,8 (2,6–4,4)	3,7 (2,9–5,8)	$U = 293,5$, $p = 0,486$
Лептин, нг/мл	9,15 (2,21–18,90)	4,00 (2,00–7,00)	$U = 173,0$, $p = 0,045$
Адипонектин, мкг/мл	12,0 (7,6–15,9)	8,4 (5,9–15,8)	$U = 139,0$, $p = 0,638$
Висфатин, нг/мл	9,4 (7,2–13,0)	9,0 (7,0–10,0)	$U = 35,5$, $p = 0,452$
Иризин, нг/мл	1550 (1475–1665)	1570 (1525–1770)	$U = 35,5$, $p = 0,452$
25 (ОН) D, нг/мл	15,4 (10,9–22,9)	12,0 (11,2–19,3)	$U = 53,0$, $p = 0,925$

Осложненное течение раннего неонатального периода констатировали при наличии одного или сочетании нескольких заболеваний у новорожденных исследуемой группы 1: неонатальная желтуха (код МКБ-10: P59) ($n = 41$); дыхательные расстройства (код МКБ-10: P22) ($n = 12$); умеренная асфиксия при рождении (код МКБ-10: P21.1) ($n = 5$); гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного (код МКБ-10: P91.6) ($n = 46$); врожденная пневмония (код МКБ-10: P23) ($n = 20$); инфекционные болезни, специфичные для перинатального пери-

ода (код МКБ-10: P37, P39) ($n = 22$); синдром новорожденного от матери с гестационным сахарным диабетом (код МКБ-10: P70.0) ($n = 3$). Для младенцев было характерно сочетание нескольких заболеваний и фоновых состояний.

Гематологические и метаболические характеристики детей при рождении отражены в таблице 2. У младенцев с осложненным течением раннего неонатального периода были статистически значимо выше уровни общего билирубина ($p = 0,006$) и триглицеридов ($p = 0,046$), ниже содержание лептина

($p = 0,026$) и витамина Д ($p = 0,048$) в сыворотке пуповинной крови. Средний объем эритроцита и среднее содержание гемоглобина в эритроците, определяемые в общем анализе периферической крови автоматическим гематологическим анализатором, име-

ли значимые различия в исследуемых группах ($p = 0,028$ и $p = 0,010$), что согласуется с результатами других исследований о наличии взаимосвязи между параметрами красной крови и ЗРП [13, 14].

Таблица 2. Гематологические показатели и параметры метаболического статуса новорожденных исследуемых групп при рождении

Table 2. Hematologic parameters and indicators of the metabolic status of the newborns of the studied groups at birth

Показатель	Новорожденные дети		Статистическая значимость различий
	исследуемая группа 1	исследуемая группа 2	
Общий белок, г/л	50,0 (46,0–55,0)	52,0 (49,0–53,0)	$U = 488,0, p = 0,532$
Альбумин, г/л	36,0 (34,0–39,0)	37,0 (35,0–39,0)	$U = 433,5, p = 0,297$
Билирубин общий, мкмоль/л	33,0 (28,0–40,0)	27,0 (23,0–31,0)	$U = 353,5, p = 0,006$
Холестерин, ммоль/л	1,5 (1,1–2,2)	1,6 (1,3–2,1)	$U = 348,0, p = 0,979$
Триглицериды, ммоль/л	0,4 (0,3–1,3)	0,3 (0,2–0,4)	$U = 271,5, p = 0,046$
ЛПВП, ммоль/л	0,9 (0,6–1,2)	0,8 (0,6–1,1)	$U = 345,5, p = 0,944$
ЛПНП, ммоль/л	0,8 (0,6–1,1)	0,7 (0,5–1,0)	$U = 316,5, p = 0,564$
Лептин, нг/мл	1,45 (0,85–2,65)	3,00 (1,60–5,80)	$U = 188,5, p = 0,026$
Адипонектин, мкг/мл	29,2 (21,7–39,4)	32,9 (25,7–40,9)	$U = 111,0, p = 0,211$
ИФР-1, нг/мл	78,0 (68,0–99,0)	76,0 (68,0–99,0)	$U = 143,0, p = 0,843$
Висфатин, нг/мл	10,5 (9,0–14,0)	18,0 (8,4–36,0)	$U = 40,0, p = 0,692$
Иризин, нг/мл	310 (302–350)	340 (254–780)	$U = 38,0, p = 0,579$
25 (ОН) Д, нг/мл	11,4 (7,9–18,1)	17,9 (12,0–24,5)	$U = 134,0, p = 0,048$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,67 (5,30–6,09)	5,95 (5,41–6,63)	$U = 505,0, p = 0,144$
Гемоглобин, г/л	217 (201–230)	216 (207–237)	$U = 514,0, p = 0,155$
Средний объем эритроцита, фл	111 (107–114)	115 (109–120)	$U = 374,0, p = 0,028$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	37,9 (36,7–38,8)	35,4 (35,0–37,6)	$U = 343,0, p = 0,010$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	256 (193–338)	263 (212–307)	$U = 637,5, p = 0,996$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	22,2 (15,0–26,6)	21,2 (17,5–25,6)	$U = 609,0, p = 0,757$
Нейтрофильный индекс*	0,11 (0,06–0,17)	0,11 (0,07–0,14)	$U = 607,0, p = 0,740$

* Отношение количества юных форм к общему количеству нейтрофилов

Полученные результаты исследования были использованы для построения многофакторной прогностической модели, рассчитанной с помощью метода множественной линейной регрессии. Включение переменных в модель проводилось путем отбора наиболее информативных признаков, которые имели статистически значимые связи с зависимым показателем (осложненное течение раннего неонатального периода у маловесного / маленького к сроку гестации новорожденного). Статистически значимую связь с зависимым показателем имели следу-

ющие дихотомические факторы: плацентарная недостаточность ($p = 0,038$, ОШ — 2,8 (1,1–7,7)), задержка роста плода ($p = 0,003$, ОШ — 10,6 (2,3–49,9)) и МТ менее 3-го перцентиля ($p = 0,004$, ОШ — 9,9 (2,1–46,2)). Поскольку часть предикторов являлись количественными показателями, имеющими непропорциональное влияние на вероятность прогнозируемого события, они преобразованы в дихотомические показатели. Нахождение точки разделения основывалось на методе Cut-point анализа, в котором строится график зависимости статистики

Вальда, характеризующей статистическую значимость ОШ между подгруппами со значениями фактора больше и меньше точки разделения [11]. В результате процедуры категоризации получены точки отсечения для

указанных факторов, которые и использовались в последующем при создании мультивариантной модели. В таблице 3 приведены данные для анализируемых количественных факторов после категоризации.

Таблица 3. Отношение шансов (ОШ) для количественных факторов риска после категоризации

Table 3. Odds ratio (OR) for the quantitative risk factors after categorization

Переменная	ОШ	95 % ДИ ОШ	Уровень значимости
Z-score МТ при рождении менее –1,9	10,648	2,274–49,864	p = 0,003
Преэклампсия МТ матери более 51 кг	5,051	1,646–15,504	p = 0,005
Гестационный возраст менее 265 сут	7,920	2,109–29,745	p = 0,002
Средний объем эритроцита менее 116 фл	7,938	2,538–26,722	p = 0,001
Лептин в сыворотке пуповинной крови менее 1,2 нг/мл	10,182	1,212–85,515	p = 0,033

Из приведенных в таблице 3 данных следует, что наибольшее влияние на вероятность попадания в группу высокого риска осложненного течения неонатального периода у маловесных новорожденных при монофакторном анализе количественных факторов имели уровень лептина в пуповинной крови менее 1,2 нг/мл и z-score МТ при рождении менее –1,9.

В качестве предикторов для многофакторной модели рассматривались все выявленные факторы риска в разных сочетаниях.

В окончательную модель вошли 5 предикторов, позволяющих учитывать совместное влияние анте-, интра- и постнатальных параметров на исход. Коэффициент детерминации (R^2) для данной модели равнялся 0,752. Вероятность осложненного течения раннего неонатального периода у маловесных новорожденных может быть вычислена по формуле логистической регрессии с соответствующими коэффициентами и константой (таблица 4).

Таблица 4. Переменные в уравнении модели определения вероятности осложненного течения раннего неонатального периода у детей, рожденных маловесными и маленькими к сроку гестации

Table 4. Variables in the equation of the model for the determination of the probability of a complicated course of the early neonatal period in underweight and small for gestational age newborns

Переменная	Нестандартизованный коэффициент		Стандартизованный коэффициент	Вальд	Значимость	90 % ДИ для Exp (B)	
	B	S. E.	Exp (B)			нижняя граница	верхняя граница
Z-score МТ при рождении менее –1,9	2,273	1,372	9,712	2,746	0,097	1,017	92,749
Преэклампсия МТ матери более 51 кг	3,799	1,390	44,636	7,467	0,006	4,536	439,223
Задержка роста плода	4,794	2,485	120,763	3,721	0,054	2,026	7199,58
Гестационный возраст менее 265 сут	3,968	1,420	52,887	7,814	0,005	5,120	546,301
Средний объем эритроцита менее 116 фл	3,838	1,492	46,415	6,613	0,010	3,987	540,350
Константа	–7,435	2,332	0,001	10,163	0,001		

При проведении ROC-анализа качества разработанной прогностической модели установлен оптимальный порог $\geq 0,566$. Следовательно, пороговые значения 0,566 и более показывают высокую вероятность дезадаптации у маловесных / маленьких доношенных новорожденных, с чувствительностью 85,4 % и специфичностью 88,0 %. Диагностическая точность, рассчитываемая как площадь под AUC, в данном случае составила 95,0 % (95 % ДИ 90,2–99,8; AUC = $0,95 \pm 0,025$ (0,902–0,998), $p < 0,001$). Согласно экспертной шкале для значений AUC можно констатировать отличное качество модели.

По данной математической модели среди 77 пациентов основной группы получено 45 истинноположительных результатов (ИП), 22 — истинноотрицательных (ИО), 3 — ложноположительных (ЛП), 7 — ложноотрицательных (ЛО). Модель обеспечивает чувствительность 86,5 %, специфичность — 88,0 %. Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) составила 93,8 %, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) — 75,9 %, отношение правдоподобия — $LR^+ = 7,21$ и $LR^- = 0,15$.

Работоспособность модели проверяли на экзаменационной выборке, включавшей 38 маловесных к сроку гестации новорожденных. Оценку вероятности неблагоприятного течения раннего неонатального периода у детей проводили с использованием разработанной модели и ее порогового значения. Количество ИП результатов — 21, ИО — 10, ЛП — 2, ЛО — 5. Таким образом, из 38 обследованных прогноз для 31 (81,6 %) был предсказан верно. Чувствительность составила 80,8 %, специфичность — 83,3 %, ПЦПР — 91,3 %, ПЦОР — 66,7 %. Клиническая значимость модели оценена как полезная: отношение правдоподобия — $LR^+ = 4,85$ и $LR^- = 0,23$. Таким образом, можно сделать вывод: разработанная многофакторная модель устойчиво работает на экзаменационной выборке.

Заключение

У маловесных новорожденных высокая частота нарушений постнатальной адаптации. Наиболее частыми заболеваниями детей, рожденных малыми к сроку гестации, были неонатальная желтуха, врожденная инфекция неуточненная и гипоксическая ишемическая энцефалопатия. Для младенцев характерно сочетание нескольких заболеваний и фоновых состояний. Ранний неонатальный период у детей, рожденных маловесными и маленькими к сроку геста-

ции, характеризуется особенностями метаболической адаптации. У младенцев с осложненным течением раннего неонатального периода были статистически значимо выше уровни общего билирубина ($p = 0,006$) и триглицеридов ($p = 0,046$), ниже содержание лептина ($p = 0,026$) и витамина Д ($p = 0,048$) в сыворотке пуповинной крови.

По результатам монофакторного регрессионного анализа с категоризацией установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с риском развития одного или нескольких заболеваний у маловесных к сроку гестации детей: z-score МТ при рождении менее $-1,9$ (ОШ — 10,648 (95 % ДИ 2,274–49,864), $p = 0,003$), преэклампсия МТ матери более 51 кг (ОШ — 5,051 (95 % ДИ 1,646–15,504), $p = 0,005$), гестационный возраст менее 265 суток (ОШ — 7,920 (95 % ДИ 2,109–29,745), $p = 0,002$), средний объем эритроцита менее 116 фл (ОШ — 7,938 (95 % ДИ 2,538–26,722), $p = 0,001$), лептин в сыворотке пуповинной крови менее 1,2 нг/мл (ОШ — 10,182 (95 % ДИ 1,212–85,515), $p = 0,033$).

Ключевыми предикторами, позволяющими прогнозировать нарушения ранней адаптации у маловесных и маленьких к сроку гестации детей, являются z-score МТ ребенка при рождении, МТ матери до беременности, установленная антенатально задержка роста плода, гестационный возраст и средний объем эритроцитов новорожденных. Комплексная оценка совокупности анте-, интра- и постнатальных предикторов обеспечивает высокую точность прогнозирования. Разработанная математическая модель при пороговых значениях ROC-кривой 0,566 и более позволяет выделить группу высокого риска осложненного течения раннего неонатального периода у данной категории пациентов.

При оценке работоспособности модели установлено, что разработанная мультивариантная математическая модель устойчиво работает на экзаменационной выборке маловесных новорожденных детей.

Учитывая многообразие причин формирования маловесности, высокую частоту и выраженность нарушений адаптации маловесных детей, повышенный риск развития заболеваний, такие младенцы нуждаются в тщательном медицинском наблюдении врачей-неонатологов. Результаты исследования обосновывают включение выявленных предикторов дезадаптации новорожденных с низкой МТ при рождении в комплекс диагностических мероприятий для повышения точности прогнозирования осложненного течения раннего неонатального периода у данной категории пациентов.

Список литературы

1. International statistical classification of diseases and related health problems [Electronic resource]. 10th revision, ed. 2010. [date of access 2022 January 12]. Available from: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf
2. Stalman SE, Solanky N, Miho Ishida M, Alemán-Charlet C, Abu-Amro S, Alders M, et al. Genetic analyses in small for gestational-age newborns. *J Clin Endocrin Metab.* 2018;103(3):917-925. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01843>
3. Сукало АВ, Прилуцкая ВА, Солнцева АВ, Уварова ЕВ. Современные представления о роли адипоцитокинов в программировании гормонально-метаболических процессов у маловесных к сроку гестации детей. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2015;1:130-141.
4. Chauhan SP, Rice MM, Grobman WA, Bailit J, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Neonatal morbidity of small- and large-for-gestational-age neonates born at term in uncomplicated pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):511-519. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002199>
5. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333-339. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.15884>
6. Choi SKY, Gordon A, Hilder L, Henry A, Hyett JA, Brew BK, et al. Performance of six birth-weight and estimated-fetal-weight standards for predicting adverse perinatal outcome: a 10-year nationwide population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(2):264-277. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.22151>
7. Nobile S, Marchionni P, Carnielli VP Neonatal outcome of small for gestational age preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2017;176:1083-1088. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2957-1>
8. Benítez-Marín MJ, Marín-Clavijo J, Blanco-Elena JA, Jiménez-López J, González-Mesa E. Brain sparing effect on neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: a systematic review. *Children (Basel).* 2021;8(9):745. DOI: <https://doi.org/10.3390/children8090745>
9. Kuhle S, Maguire B, Ata N, MacInnis N, Dodds L. Birth weight for gestational age, anthropometric measures, and cardiovascular disease markers in children. *J Pediatr.* 2017;182:99-106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.067>
10. The Global Health network. Standards and Tools. [date of access 2021 May 25]. Available from: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>
11. Петри АМ, Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. 3-е изд. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 216 с.
12. Abbasian M, Chaman R, Amiri M, Ajami ME, Jafari-Koshki T, Rohani H, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates. *Glob J Health Sci.* 2016;8(9):54008. DOI: <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n9p83>
13. Minior VK, Shatzkin E, Divon MY. Nucleated red blood cell count in the differentiation of fetuses with pathologic growth restriction from healthy small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1107-1109. DOI: <https://doi.org/10.1067/mob.2000.105444>
14. Patidar S, Shrivastava J, Agrawal A, Dwivedi R. Assessment of iron status and red cell parameters in healthy full term small for gestational age neonates at birth. *J Clin Neonatol.* 2013;2(3):121-124. DOI: <https://doi.org/10.4103/2249-4847.119995>

References

1. International statistical classification of diseases and related health problems [Electronic resource]. 10th revision, ed. 2010. [date of access 2022 January 12]. Available from : https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf
2. Stalman SE, Solanky N, Miho Ishida M, Alemán-Charlet C, Abu-Amro S, Alders M, et al. Genetic analyses in small for gestational-age newborns. *J Clin Endocrin Metab.* 2018;103(3):917-925. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01843>
3. Sukalo AV, Prylutskaya VA, Solntseva AV, Uvarova EV. Modern views on the role of adipocytokines in programming hormonal and metabolic processes in small for gestational age children. *Pediatr. Vostochnaya Evropa.* 2015;1:130-141. (in Russ.).
4. Chauhan SP, Rice MM, Grobman WA, Bailit J, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Neonatal morbidity of small- and large-for-gestational-age neonates born at term in uncomplicated pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):511-519. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002199>
5. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48(3): 333-339. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.15884>
6. Choi SKY, Gordon A, Hilder L, Henry A, Hyett JA, Brew BK, et al. Performance of six birth-weight and estimated-fetal-weight standards for predicting adverse perinatal outcome: a 10-year nationwide population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021; 58(2):264-277. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.22151>
7. Nobile S, Marchionni P, Carnielli VP Neonatal outcome of small for gestational age preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2017;176:1083-1088. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2957-1>
8. Benítez-Marín MJ, Marín-Clavijo J, Blanco-Elena JA, Jiménez-López J, González-Mesa E. Brain sparing effect on neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: a systematic review. *Children (Basel).* 2021;8(9):745. DOI: <https://doi.org/10.3390/children8090745>
9. Kuhle S, Maguire B, Ata N, MacInnis N, Dodds L. Birth weight for gestational age, anthropometric measures, and cardiovascular disease markers in children. *J Pediatr.* 2017;182:99-106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.067>
10. The Global Health network. Standards and Tools. [date of access 2021 May 25]. Available from: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>
11. Petri AM, Sjebin K. Clear Medical Statistic. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2019. 216 p. (In Russ.).
12. Abbasian M, Chaman R, Amiri M, Ajami ME, Jafari-Koshki T, Rohani H, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates. *Glob J Health Sci.* 2016;8(9):54008. DOI: <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n9p83>
13. Minior VK, Shatzkin E, Divon MY. Nucleated red blood cell count in the differentiation of fetuses with pathologic growth restriction from healthy small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1107-1109. DOI: <https://doi.org/10.1067/mob.2000.105444>
14. Patidar S, Shrivastava J, Agrawal A, Dwivedi R. Assessment of iron status and red cell parameters in healthy full term small for gestational age neonates at birth. *J Clin Neonatol.* 2013;2(3):121-124. DOI: <https://doi.org/10.4103/2249-4847.119995>

Информация об авторах / Information about the authors

Сукало Александр Васильевич, д.м.н., профессор, академик НАН Беларуси, заведующий 1-й кафедрой детских болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3434-5392>

e-mail: childill1@bsmu.by

Прилуцкая Вероника Анатольевна, к.м.н., доцент, доцент 1-й кафедры детских болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-0060>

e-mail: 2489861@rambler.ru

Alexander V. Sukalo, DMedSc, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3434-5392>

e-mail: childill1@bsmu.by

Veranika A. Prylutsкая, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-0060>

e-mail: 2489861@rambler.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Прилуцкая Вероника Анатольевна

e-mail: 2489861@rambler.ru

Veranika A. Prylutsкая

e-mail: 2489861@rambler.ru

Поступила в редакцию / Received 07.02.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 10.02.2022

Принята к публикации / Revised 17.02.2022