

**на правах рукописи**

**КУЛИКОВА**

**Кристина Викторовна**

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА  
ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ, ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА  
ПРИ РОЖДЕНИИ**

**14.01.08 – педиатрия**

**Диссертация**

**на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**ТОМСК-2016**

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Деев Иван Анатольевич доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

Таранушенко Татьяна Евгеньевна заведующий кафедрой педиатрии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Коваленко Татьяна Викторовна заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Федеральном Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте [www.ssmu.ru](http://www.ssmu.ru).

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Агеева Т.С.

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Развитие современных перинатальных технологий в настоящее время способствует совершенствованию методов выхаживания и оказания специализированной медицинской помощи детям с массой тела менее 2500 г и сроком гестации менее 37 недель, что взаимосвязано, в свою очередь, с увеличением доли таких пациентов в структуре новорожденных [Ancel P.Y. et al., 2012, Soll R.F. et al., 2015].

Согласно данным отечественных и зарубежных авторов распространенность преждевременных родов в различных странах характеризуется переменными показателями и составляет порядка 15% от числа родившихся детей [Баранов А.А., 2007, Володин Н.Н., 2008, Cheong J.L. et al., 2012].

На сегодняшний день существует большое количество исследований, доказывающих ассоциацию состояния недоношенности с увеличением показателей перинатальной и младенческой смертности, а также с высоким риском развития инвалидизирующих заболеваний и осложнений [Володин Н.Н., 2008, Cheong, J.L. et al., 2012, Howson, C.P. et al., 2013].

Данный факт, в свою очередь, диктует медицинскому сообществу необходимость не только анализа закономерностей физического и психомоторного развития маловесных детей в различные возрастные периоды, но и поиск факторов-предикторов со стороны матери и отца, ассоциированных с рождением таких детей, выявление и учет которых может быть применен для формирования групп риска по рождению недоношенных новорожденных.

**Степень разработанности.** Проведенные и опубликованные когортные исследования новорожденных, которых на сегодняшний день существует не более десяти, разнородны по своим целям, задачам и методам, выполнены на неоднородных выборках пациентов, имеют неоднозначные результаты, что не позволяет экстраполировать эти данные на Российскую популяцию в полной мере.

В этой связи проведение проспективного когортного исследования новорожденных с различной массой тела на территории Российской Федерации, с учетом ретроспективного анализа данных матери и отца, позволит установить особенности клинической характеристики детей с различной массой тела при рождении и в течение первого года жизни, а также основные факторы-предикторы, ассоциированные с рождением маловесных новорожденных в российской популяции.

**Цель исследования:** Установить особенности клинической характеристики детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении для разработки дополнительных критериев прогноза физического и нервно-психического развития детей в течение первого года жизни.

**Задачи исследования:**

1. Оценить значимость факторов риска, влияющих на рождение детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела.

2. Провести сравнительный анализ структуры заболеваемости детей в проспективном наблюдении, в зависимости от массы тела при рождении, пола.
3. Установить особенности функциональной характеристики основных органов и систем (центральная нервная система, сердечно-сосудистая система, другие органы и системы) у детей, в зависимости от массы тела при рождении.
4. Изучить особенности физического и нервно-психического развития детей в проспективном наблюдении, в зависимости от массы тела при рождении.
5. Разработать дополнительные критерии прогноза физического и нервно-психического развития детей в проспективном наблюдении, в зависимости от массы тела при рождении.

**Научная новизна.** Впервые в Российской Федерации выполнено многоцентровое когортное проспективное исследование новорожденных с длительностью наблюдения 12 месяцев. В рамках выполненного эпидемиологического исследования впервые дана комплексная оценка факторов биологического и социального анамнеза матери и отца, ассоциированных с рождением ребенка с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в российской когорте. Установлено, что со стороны матери достоверными факторами, ассоциированными с рождением маловесного новорожденного, являются возраст старше 35 лет, рост ниже 160 см и масса тела женщины при постановке на учет в женскую консультацию, отсутствие высшего образования и трудовой деятельности, незамужний статус, наличие отдельных сопутствующих патологических состояний и курение во время беременности. При этом комбинация указанных факторов (наличие 3<sup>x</sup> и более) увеличивает шанс рождения новорожденного с массой тела менее 2500 г более чем в 10 раз.

Также установлено, что предиктором рождения ребенка с массой тела менее 2500 г со стороны отца является только курение мужчины в течение беременности женщины.

Приоритетными являются данные о критериях прогноза физического и нервно-психического развития недоношенных детей. Установлено, что дети с массой тела при рождении менее 1000 г, в фактическом и скорректированном возрасте 12 месяцев жизни имеют наибольшую вероятность низкого, дисгармоничного физического развития и нутритивной недостаточности, в сравнении с детьми, имеющими НМТ и ОНМТ при рождении. Показана взаимосвязь пренатальных биологических (вес, рост матери) и постнатальных факторов (гипертиреотропинемия у ребенка в периоде новорожденности) с нарушением физического развития в течение первого года жизни у детей, имеющих массу тела при рождении менее 2500 г.

Получены новые данные о том, что в исследуемой когорте маловесных пациентов в скорректированном возрасте 12 месяцев жизни наибольший шанс отставания двигательной и нервно-психической функций ЦНС зафиксирован в группе ЭНМТ в сравнении с ОНМТ и НМТ при рождении. Взаимосвязь задержки психомоторного развития показана в отношении наличия тяжелой органической патологии ЦНС (например, ВЖК III-IV степени) в раннем неонатальном периоде.

Впервые в рамках когортного исследования получены данные о заболеваемости группы маловесных новорожденных. Так, наибольшая частота обострений БЛД (52,94%), нутритивной недостаточности (45,10%), гипертиреотропинемии (88,24%) и патологии органов чувств (44,10%) в течение первого года жизни были выявлены в группе детей с ЭНМТ. В когорте новорожденных, имевших массу тела менее 2500 г при рождении, наблюдалось наибольшее число случаев острых респираторных заболеваний (85,16%) и обструктивных бронхитов (95,56%) в сравнении с детьми, которые были рождены с нормальной массой тела.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Выявленные факторы риска биологического и социального анамнеза матери и отца могут быть применены для формирования групп риска по рождению маловесных новорожденных и, соответственно, применяться для разработки индивидуальных программ предупреждения преждевременных родов.

Представленные данные комплексного динамического наблюдения физического и нервно-психического развития маловесных детей, а также их структуры заболеваемости в течение первого года жизни, могут быть использованы для разработки новых принципов диспансеризации и реабилитации данной группы пациентов и предупреждения развития патологических состояний, многие из которых являются причиной развития инвалидизации в последующие периоды жизни.

Результаты настоящей работы могут быть рекомендованы для включения в учебные программы дипломной и последипломной подготовки неонатологов, педиатров.

**Методология и методы исследования.** Согласно поставленным задачам выбраны методологически оправданные и высокоинформативные методы исследования, которые выполнялись на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Было спланировано и проведено проспективное когортное исследование новорожденных по единому протоколу в 5 исследовательских центрах: г. Томск (ОГАУЗ «Областной перинатальный центр»), г. Саранск, (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Мордовия «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр»), г. Пермь (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница), г. Чита (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Забайкальский краевой перинатальный центр»), г. Санкт-Петербург (Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница №17 св. Николая Чудотворца»).

В рамках протокола (доступен: <http://www.ssmu.ru/ru/nauka/projekts/npkin/>) описана клиническая характеристика изучаемых групп детей, проведен ретроспективный сбор и анализ биологического и социального анамнеза матери и отца в течение 6-ти месяцев до момента наступления беременности и в течение всего периода вынашивания ребенка с целью определения факторов риска,

ассоциированных с рождением маловесного ребенка, выполнена сравнительная оценка физического и нервно-психического развития, клинико-функциональных показателей детей в проспективном наблюдении, в зависимости от массы тела при рождении, в течение периода наблюдения длительностью 12 месяцев (в случае рождения ребенка ранее 37 недель срока гестации высчитывался дополнительно скорректированный 12-месячный возраст).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Сочетание биологических (возраст, масса тела, рост) и социальных факторов (уровень образования и трудовой занятости, замужний статус), хронические неинфекционные заболевания в различных комбинациях увеличивает вероятность рождения ребенка с массой тела менее 2500 г более чем в 10 раз ( $R^2=0,644$ ;  $\chi^2=0,587$ ,  $df=8$ ,  $p=0,587$ ).
2. Дети с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1000 г) имеют вероятность наличия трех и более заболеваний в неонатальном периоде (ретинопатия недоношенных, бронхолегочная дисплазия, некротический энтероколит, внутрижелудочковое кровоизлияние, гипертиреотропинемия) в 44 раза чаще (ОШ=44,52; ДИ95% 15,5–127,5) в сравнении с детьми с очень низкой и низкой массой тела при рождении. При этом в случае достижения массы тела при рождении 1000 г и выше вероятность наличия сопутствующей патологии сокращается более чем в 5 раз.
3. Дети с экстремально низкой массой тела при рождении в 12-месячном скорректированном возрасте имеют достоверно большую вероятность низкого, дисгармоничного физического развития, отставания двигательной функции и задержки психического развития в сравнении с детьми с очень низкой и низкой массой тела при рождении. Дополнительными факторами-предикторами данных нарушений физического и нервно-психического развития являются отдельные антропометрические параметры матери (вес, рост) и гипертиреотропинемия у ребенка в периоде новорожденности.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается выполнением работы в соответствии с протоколом клинического исследования, достаточным объемом клинического материала, а также адекватных и современных методов анализа и статистической обработки данных.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на VIII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2015), врачебной конференции ОГАУЗ «Областной перинатальный центр» (Томск, 2015), врачебной конференции ОГАУЗ «Детская больница №1» (Томск, 2015), конгрессе «Здравоохранение России. Технологии опережающего развития» (Томск, 2015), III Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Сибирские чтения» (Новосибирск, 2016), научно-практическом семинаре «Перинатальная медицина: от внутриутробного

периода к здоровому детству» (Новосибирск, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии (Нижний Новгород, 2016), IX Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2016), совещании кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (Томск, 2016).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 2 тезиса, 5 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК РФ (5 полнотекстовых статей в российских изданиях).

**Личное участие автора.** Автор принимал непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах от разработки идеи исследования и проектирования протокола до статистического анализа, обсуждения и публикации результатов исследования.

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 179 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав собственных наблюдений (главы III-V), обсуждения, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 28 таблицами. Список источников цитируемой литературы включает в себя 139 работ, из которых 6 отечественных и 133 зарубежных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В соответствии с задачами, поставленными в работе, спланировано и проведено проспективное когортное исследование новорожденных с различной массой тела при рождении с продолжительностью наблюдения периода 12 месяцев (в случае рождения ребенка ранее 37 недель срока гестации высчитывался дополнительно скорректированный 12-месячный возраст). Протокол исследования разработан в соответствии со стандартом «Надлежащая клиническая практика» и одобрен Этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (заключение № 3795 от 15.09.2014).

В рамках протокола был предусмотрен визит ретроспективного характера: сбор анамнестических данных об отце и матери (Визит -1), а также визит проспективного наблюдения детей (Визит 1), при этом в случае рождения ребенка ранее 37 недель гестационного срока анализ физического и нервно-психического развития дополнительно проводился и в скорректированном возрасте 12 месяцев жизни (Визит 1\*) – рис. 1.

**Критерии включения в исследование для детей с нормальной массой тела при рождении (Группа 1)**

1. Дети со сроком гестации при рождении 38-42 недели и массой тела, соответствующей сроку гестации.
2. Подписание информированного согласия на участие в исследовании со стороны родителей и/или законных представителей ребенка.

### **Критерии включения в исследование для детей с низкой массой тела при рождении (Группа 2)**

1. Дети со сроком гестации менее 38 недель, имевшие при рождении массу тела от 2500 г до 1500 г.
2. Подписание информированного согласия на участие в исследовании со стороны родителей и/или законных представителей ребенка.

### **Критерии включения в исследование для детей с очень низкой массой тела при рождении (Группа 3)**

1. Дети со сроком гестации менее 38 недель, имевшие при рождении массу тела от 1500 г до 1000 г.
2. Подписание информированного согласия на участие в исследовании со стороны родителей и/или законных представителей ребенка.

### **Критерии включения в исследование для детей с экстремально низкой массой тела при рождении (Группа 4)**

1. Дети со сроком гестации менее 38 недель, имевшие при рождении массу тела менее 1000г.
2. Подписание информированного согласия на участие в исследовании со стороны родителей и/или законных представителей ребенка.

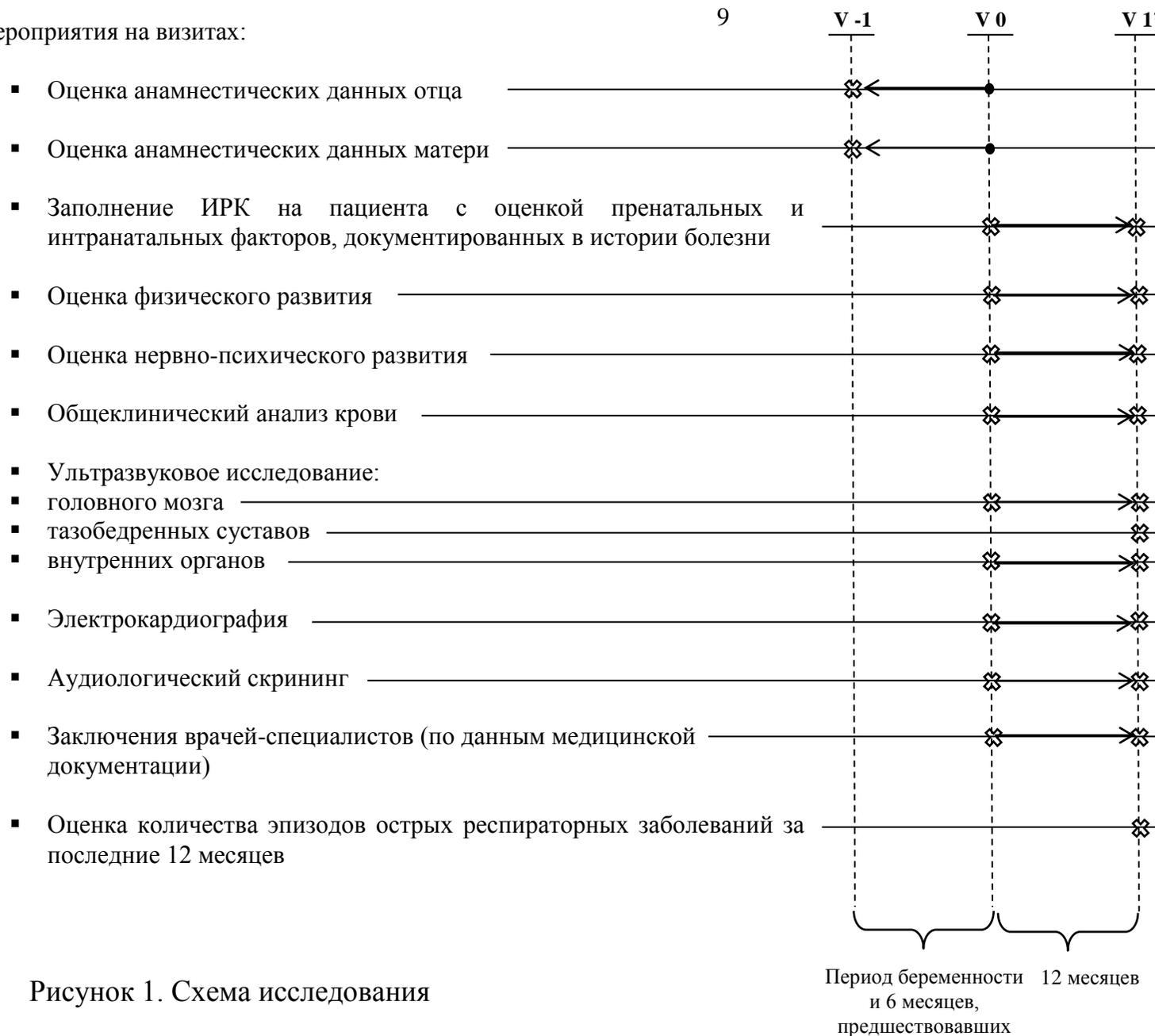
### **Критерии исключения и условия выхода пациента из исследования**

1. Нежелание родителей или законных опекунов пациента принимать участие в исследовании на любом из этапов исследования.
2. Несоответствие пациента критериям включения.
3. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного.
4. Инфекционные болезни новорожденного, специфичные для перинатального периода.
5. Врожденные пороки развития (за исключением гемодинамически незначимых пороков).
6. Патология со стороны кроветворной системы.
7. Декомпенсированные состояния.

### **Методы исследования:**

Анамнестический метод. С целью выяснения анамнеза родителей (после подписания одним из родителей и/или официальным представителем информированного согласия на участие их ребенка в исследовании) проводился анализ медицинской документации и интервьюирование отца и матери (факторы биологического и социального анамнеза).

Мероприятия на визитах:



стратификация в зависимости от массы тела при рождении

**Группы пациентов:**

1 – нормальная масса тела (более 2500 г)

2 – низкая масса тела (от 2500 г до 1500 г)

3 – очень низкая масса тела (от 1500 г до 1000 г)

4 – экстремально низкая масса тела (менее 1000 г)

Рисунок 1. Схема исследования

Также согласно данным медицинской документации во время Визита 1 в ИРК регистрировалась информация о перенесенных острых респираторных заболеваниях, пневмониях, бронхитах, госпитализациях (по различным причинам), оперативных вмешательствах у ребенка с момента предыдущего визита.

Антропометрический метод. В рамках протокола на Визите 0 (рождение ребенка), Визите 1 (12 месяцев фактического возраста), Визите 1\* (12 месяцев скорректированного возраста, в случае рождения ребенка ранее 37 недель срока гестации) каждому пациенту, включенному в исследование, проводились антропометрические измерения (масса тела, длина тела/рост, окружность грудной клетки и головы).

Оценка физического развития. В рамках протокола оценка физического развития на Визите 0 проводилась с помощью диаграмм Фентона. Оценка физического развития на Визите 1, 1\* проводилась с помощью стандартного непараметрического метода с использованием специальных таблиц центильного типа.

Оценка нервно-психического развития. В рамках протокола оценка нервно-психического развития на Визите 0 проводилась с помощью стандартной методики неврологического осмотра новорожденного. Оценка психомоторного развития на Визите 1, 1\* проводилась с помощью шкалы Lash [Пальчик, А.Б., 2007]. Тестирование согласно данной методике было проведено с помощью группы заданий для психического и двигательного развития, сгруппированных для каждого эпикризного срока.

Клинический метод. На Визите 0, 1 проводилось тщательное физикальное обследование всех органов и систем. Все клинически значимые отклонения были зарегистрированы в индивидуальной регистрационной карте.

Лабораторный метод. Во время Визита 0 пациентам в первый день жизни был проведен общеклинический анализ крови на гематологическом анализаторе, по стандартной методике. В рамках проведения Визита 1 фиксировалось заключение последнего с момента предыдущего визита анализа крови.

Функциональный метод. В рамках проведения Визита 0 всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование внутренних органов, электрокардиография, аудиологическое тестирование оценки отоакустической эмиссии (ОАЭ), по стандартной методике. При проведении Визита 1 по данным медицинской документации фиксировались заключения ультразвукового исследования внутренних органов, тазобедренных суставов, электрокардиографии, результаты повторного исследования слуховой функции.

Заключения врачей-специалистов. На основании данных медицинской документации при проведении Визита 1 в индивидуальную регистрационную карту пациента вносились заключения врачей-специалистов.

Статистическая обработка полученных результатов. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ “Statistica for Windows 10.0”. Данные представлены в виде  $X \pm x$ , где  $X$  – среднее арифметическое,  $x$  – стандартное отклонение. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, в связанных – критерий

Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Разницу значений считали значимой при  $p < 0,05$ . Для сравнения частот качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Для оценки вероятностей использовали программу Statcalc version 6. Для поиска предикторов рождения ребенка с массой тела менее 2500 г использовали многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением ковариант. Для оценки качества построенной прогнозной модели был использован ROC-анализ с расчетом площади под кривой AUC (Area Under Curve).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗУЧАЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ

В соответствии с единым протоколом в исследование на момент Визита 0 (рождение) было включено 572 ребенка, которые были стратифицированы в зависимости от массы тела при рождении на следующие группы: 83 ребенка в группе сравнения (Группа 1), 188 детей с низкой массой тела (Группа 2), 179 пациентов с очень низкой массой тела (Группа 3) и 122 новорожденных с экстремально низкой массой тела (Группа 4).

Анализ распределения детей, включенных в исследование, в зависимости от гендерного признака и массы тела при рождении, продемонстрировал статистически достоверное преобладание мальчиков в изучаемой популяции, при этом пациенты в когорте детей с экстремально низкой массой тела при рождении были сопоставимы по полу ( $p > 0,05$ ).

Наименьшие показатели средней массы тела ( $812,21 \pm 139,59$  г), длины тела ( $33,93 \pm 3,21$  см), окружности грудной клетки ( $21,69 \pm 1,76$  см) и головы ( $24,19 \pm 1,79$  см) при рождении были зарегистрированы в когорте детей с экстремально низкой массой тела при рождении ( $p < 0,05$ ) в сравнении с другими группами, в том числе и при стратификации данных по гендерному признаку (табл. 1)

Результат анализа оценки по шкале Апгар у пациентов в исследуемой выборке, показал, что на 1 минуте статистически наименьшее количество баллов было зарегистрировано в группе с экстремально низкой массой тела при рождении ( $5,24 \pm 1,65$  баллов) – рис. 2. При этом к 5 минуте отмечался достоверный рост количества баллов, вне зависимости от массы тела при рождении, однако к 5 минуте жизни данный параметр имел достоверные отличия в группе 4 в сравнении со всеми другими пациентами (рис. 2).

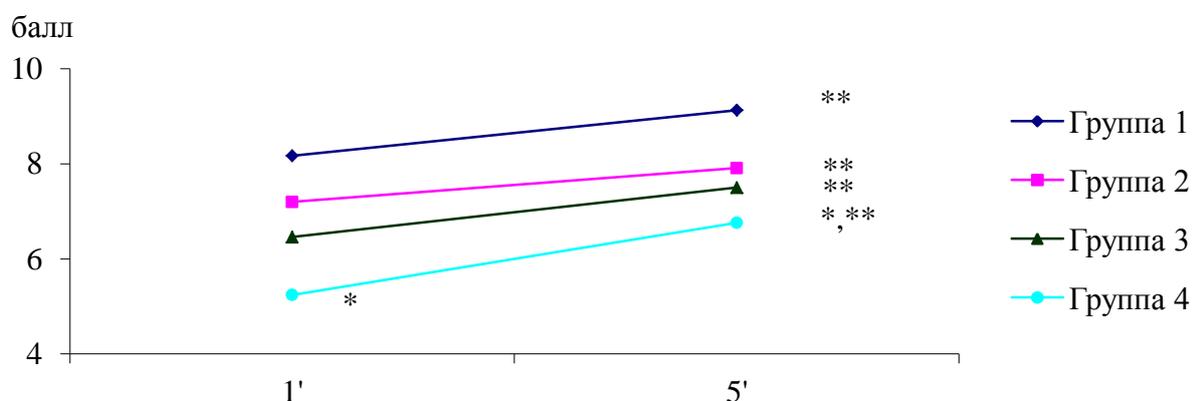
Таблица 1

Характеристика антропометрических показателей детей в зависимости от массы тела при рождении и гендерного признака, на момент Визита 0

Группа 1			
Антропометрические показатели	Среднее значение показателей		
	Все (n=83)	Мальчики (n=61)	Девочки (n=22)
Масса, г	$3333,11 \pm 258,98$	$3337,05 \pm 219,64$	$3321,07 \pm 351,04$
Длина тела, см	$51,89 \pm 1,78$	$52,19 \pm 1,31$	$51,04 \pm 2,54$

Окружность головы, см	32,64±1,02	32,66±0,99	32,59±1,09
Окружность грудной клетки, см	32,43±1,05	32,39±1,09	32,55±0,91
Группа 2			
Антропометрические показатели	Все (n=188)	Мальчики (n=116)	Девочки (n=72)
Масса, г	1941,67±180,26	1957,35±185,47	1915,00±172,10
Длина тела, см	44,21±2,58	44,22±2,39	44,21±2,87
Окружность головы, см	30,64±1,51	30,82±1,35	30,36±1,72
Окружность грудной клетки, см	28,14±1,71	28,05±1,88	28,28±1,40
Группа 3			
Антропометрические показатели	Все (n=179)	Мальчики (n=108)	Девочки (n=71)
Масса, г	1319,16±142,19	1313,26±136,40	1329,64±151,05
Длина тела, см	39,11±2,36	39,07±2,38	39,15±2,35
Окружность головы, см	27,59±1,52	27,69±1,52	27,44±1,53
Окружность грудной клетки, см	24,93±1,52	24,94±1,55	24,92±1,49
Группа 4			
Антропометрические показатели	Все (n=122)	Мальчики (n=66)	Девочки (n=56)
Масса, г	812,21±139,59*	819,57±141,20*	803,64±137,80*
Длина тела, см	33,93±3,21*	34,29±3,32*	33,52±3,04*
Окружность головы, см	24,19±1,79*	24,43±1,89*	23,89±1,62*
Окружность грудной клетки, см	21,69±1,76*	22,06±1,92*	21,24±1,42*

Примечание:  $p < 0,05$  при сравнении антропометрических показателей в группе 4 в сравнении с другими группами, вне зависимости от гендерного признака (U-test Mann-Whitney).



**Рисунок 2. Распределение групп детей по массе тела, включенных в исследование, в зависимости от оценки по шкале Апгар**

Примечание:

\* $p < 0,05$  при сравнении показателя среднего балла по шкале Апгар между группами по массе тела (U-test Mann-Whitney); \*\* $p < 0,05$  – при сравнении показателя среднего балла по шкале Апгар на 1 и 5 минутах (test Wilcoxon).

Наибольшая частота таких сопутствующей патологических состояний, как первичный респираторный дистресс-синдром (82,25%), бронхолегочная дисплазия (43,44%), ретинопатия недоношенных (63,93%), открытый артериальный проток (64,75%) и гипертиреотропиемия (93,44%), зарегистрированы в группе детей,

имевших экстремально низкую массу тела при рождении в сравнении с другими группами.

В структуре неврологической заболеваемости у детей, включенных в исследование, в первые дни жизни наиболее часто диагностировалось внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) I степени у пациентов в группе 3 (17,88%) в сравнении с группой 2 (7,45%). При этом вероятность формирования геморагического поражения ЦНС I степени в исследуемой популяции среди новорожденных с массой тела менее 1500 г была в 2 раза выше в сравнении с группой 2 (ОШ=2,47; ДИ95% 1,3–4,6).

Рождение ребенка с массой тела менее 1000 г в исследуемой выборке было ассоциировано с увеличением вероятности формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) в 28 раз (ОШ=28,11; ДИ95% 10,8–73,3), ретинопатии недоношенных (РН) – более чем в 7 раз (ОШ=7,56; ДИ95% 4,5–12,8), отсутствия зарегистрированной ОАЭ справа (ОШ=7,86; ДИ95% 3,9–15,5) и слева (ОШ=14,93; ДИ95% 7,8–28,6) в сравнении с детьми с ОНМТ и НМТ.

Шанс персистирования открытого артериального протока (гемодинамически незначимого) в выборке детей с массой тела при рождении менее 1500 г в изучаемой популяции была в 5 раз выше в сравнении с группой 2 (ОШ=5,17; ДИ95% 3,3–8,1).

Анализ эндокринной патологии в изучаемой популяции продемонстрировал достоверное увеличение вероятности развития гипертиреотропинемии среди пациентов, имевших массу тела при рождении менее 1500 г (ОШ=45,23; ДИ95% 22,8–89,7) в сравнении с детьми в группе 2.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что дети, имевшие НМТ, ОНМТ и ЭНМТ характеризуются высокой вероятностью развития БЛД, РН, геморагического поражения центральной нервной системы (ЦНС), гипертиреотропинемии, персистирующего открытого артериального протока (гемодинамически незначимого), патологии органов чувств в сравнении с детьми, имевшими массу тела при рождении более 2500 г. При этом в структуре маловесных пациентов наибольшую вероятность наличия 3<sup>х</sup> и более заболеваний в неонатальном периоде имеют пациенты с ЭНМТ при рождении (ОШ=44,52; ДИ95% 15,5–127,5), в то время как при достижении новорожденным массы тела более 1000 г шанс развития трех и более патологических состояний уменьшается в 5 раз.

### **АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ, ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ**

В соответствие с дизайном исследования проведен анализ основных характеристик биологического и социального анамнеза матери (Визит -1), которые могут быть ассоциированы с рождением ребенка с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ.

В результате проведенного исследования антропометрических данных матерей пациентов, включенных в исследование, было установлено наличие статистической зависимости между рождением ребенка с массой тела менее 2500 г и массой женщины при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг (ОШ=3,32;

ДИ95% 2,8-7,4) и ростом ниже 160 см (ОШ=6,64; ДИ95% 2,4-18,5). Возраст женщины в исследуемой популяции более 35 лет был ассоциирован с 20-кратным увеличением вероятности рождения маловесного новорожденного (ОШ=21,01; ДИ95% 2,9-152,9).

В структуре образования матерей детей, включенных в исследование, достоверно преобладали женщины, имевшие высшее образование, вне зависимости от стратификации по массе тела при рождении ( $p < 0,05$ ). Социальное положение матерей в исследуемой выборке пациентов было представлено статистически большим количеством рабочих ( $p < 0,05$ ). Анализ уровня образования, социальных категорий матерей пациентов, включенных в исследование, показал наличие достоверной ассоциации между вероятностью рождения маловесного ребенка и отсутствием высшего образования (ОШ=8,09; ДИ95% 3,8-17,2), а также с социальным статусом домохозяйки (ОШ=16,61; ДИ95% 2,3-121,1).

Несмотря на тот факт, что большинство женщин в изучаемой выборке состояли в браке (72,42%), вне зависимости от стратификации детей по массе тела, проведенный анализ показал, что незамужний статус матери был ассоциирован с рождением маловесного ребенка в 2 раза чаще в сравнении с женщинами, состоящими в браке (ОШ=2,06; ДИ95% 1,1-3,8).

Наличие хронических заболеваний, вне зависимости от локализации, у матерей новорожденных в изучаемой популяции, показало ассоциацию с 4-кратным увеличением вероятности рождения маловесного ребенка (ОШ=4,11; ДИ95% 2,5-6,8).

Результат анализа взаимосвязи наличия патологии во время беременности у женщины и вероятности рождения маловесных детей показал достоверную ассоциацию в отношении анемии (ОШ=23,44; ДИ95% 7,3-75,3), преэклампсии (ОШ=3,53; ДИ95% 1,6-7,9) и угрозы преждевременных родов (ОШ=3,76; ДИ95% 2,3-6,2).

Курение матери на момент проведения интервьюирования в группе детей с нормальной массой тела при рождении было зафиксировано в 4,21% случаев, в выборке пациентов с массой тела менее 2500 г данный показатель составил 31,48% ( $p < 0,05$ ). При этом была установлена статистическая взаимосвязь между вероятностью рождения маловесного ребенка и фактом курения женщины во время беременности (ОШ=3,30; ДИ95% 1,0-10,8).

Статистической ассоциации между приемом алкогольных напитков за 6 месяцев до наступления и во время беременности матерью и вероятностью рождения ребенка с массой тела при рождении менее 2500 г установлено не было (ОШ=1,51; ДИ95% 0,8-2,9).

В соответствие с дизайном исследования также проведен анализ основных характеристик биологического и социального анамнеза мужчины (Визит -1), которые могут быть ассоциированы с рождением ребенка с массой тела менее 2500 г. При этом в отношении возраста, антропометрических параметров, наличия

сопутствующей хронической патологии, приема различных фармакотерапевтических средств и употребления алкогольных напитков убедительных данных в изучаемой популяции мужчин получено не было.

Курение отцов на момент проведения интервьюирования в группе детей с нормальной массой тела при рождении было зафиксировано в 18,07% случаев, в выборке пациентов с массой тела менее 2500 г данный показатель составил более 50% в каждой группе ( $p < 0,05$ ). Установлено увеличение шанса рождения маловесного ребенка в семье, где курит отец, в 6 раз и более (ОШ=6,40; ДИ95% 3,5-11,7) в сравнении с некурящими мужчинами.

Помимо прочего в рамках исследования нами впервые были установлены различные комбинации полученных факторов-предикторов рождения ребенка с массой тела менее 2500 г. Установлено, что сочетание следующих факторов увеличивает вероятность рождения ребенка с низкой массой тела более чем в 10 раз:

- Возраст матери старше 35 лет, рост ниже 160 см, анемия во время беременности (ОШ=12,18; ДИ95% 1,6-93,9);
- Масса тела матери при постановке на учет по беременности менее 75 кг, рост ниже 160 см, наличие хронических заболеваний, вне зависимости от локализации (ОШ=14,40; ДИ95% 2,9-70,5);
- Масса тела матери при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг, курение во время беременности, угроза преждевременных родов (ОШ=17,64; ДИ95% 2,3-134,1);
- Незамужний статус, отсутствие высшего образования у матери, анемия во время беременности (ОШ=32,13; ДИ95% 4,3-236,8).

Помимо прочего, с помощью логистической регрессии была построена модель с пошаговым включением предикторов, в которую вошло 10 изучаемых параметров (табл. 2). С помощью данной модели можно рассчитать вероятность рождения ребенка с массой тела менее 2500 г по формуле:  $F(x) = x_1 + a \cdot x_2 + b \cdot x_3 + c \cdot x_4 + d \cdot x_5 + e \cdot x_6 + f \cdot x_7 + g \cdot x_8 + h \cdot x_9 + i \cdot x_{10} + j \cdot x_{11}$ ,

где а - образование матери ([2]высшее/[1]иное), b - социальное положение ([1]работает/[2]не работает), c - наличие хронических заболеваний ([1]да/[0]нет), d - анемия во время беременности ([1]да/[0]нет), e - угроза преждевременных родов ([1]да/[0]нет), f - рост матери (см[xxx,x]), g - масса тела перед родами (кг[xx,x]); h - прибавка массы тела в течение периода вынашивания (кг [xx]), i - ИМТ при постановке на учет по беременности, j - ИМТ перед родами (табл. 2).

Значение показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) составил 0,952 [95% ДИ 0,929-0,975,  $p < 0,001$ ]. Для определения оптимального порога отсечения был выбран критерий «максимальной суммарной чувствительности и специфичности». В результате чувствительность составила 0,919 (92%), специфичность – 0,892 (90%) при пороге отсечения  $P=0,77$ .

При значении  $p < 0,77$  прогнозируют низкий риск рождения у матери недоношенного ребенка, а при значении  $p \geq 0,77$  – высокий риск рождения у матери недоношенного ребенка.

Таблица 2

Модель комбинации факторов риска со стороны матери, ассоциированных с рождением ребенка с массой тела менее 2500 г

	Показатель	Коэффициент	ОШ (ДИ95%)	$\chi^2$	p
x <sub>1</sub>	Константа	115,006		21,063	<0,0001
x <sub>2</sub>	Образование матери	-1,452	0,23 (0,1-0,6)	9,786	0,0018
x <sub>3</sub>	Социальное положение матери	2,797	16,4 (2,1-133,1)	6,851	0,0089
x <sub>4</sub>	Хронические заболевания матери	2,068	7,9 (3,6-17,2)	27,349	<0,0001
x <sub>5</sub>	Анемия	2,214	9,2 (2,5-32,9)	11,512	0,0007
x <sub>6</sub>	Угроза преждевременных родов	1,155	3,2 (1,4-6,9)	8,319	0,0039
x <sub>7</sub>	Рост матери	-0,698	0,49 (0,4-0,7)	20,644	<0,0001
x <sub>8</sub>	Масса тела до родов	0,544	1,7 (1,3-2,4)	11,028	0,0009
x <sub>9</sub>	Прибавка массы тела	0,941	2,6 (1,7-3,9)	18,456	<0,0001
x <sub>10</sub>	Индекс массы тела <sup>1</sup>	2,534	12,6 (3,9-40,2)	18,340	<0,0001
x <sub>11</sub>	Индекс массы тела <sup>2</sup>	-4,028	0,18 (0,1-0,6)	47,813	<0,0001

Примечание:

<sup>1</sup> масса тела женщины при постановке на учет по беременности в женскую консультацию; <sup>2</sup> масса тела женщины перед родами;

Процент правильной классификации – 90,4; Коэффициент детерминации R<sup>2</sup> Нейджелкерка – 0,644; Значение теста согласия Хосмера-Лемешова –  $\chi^2 = 6,542$ , df=8, p=0,587.

## **ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ, ИМЕВШИХ ПРИ РОЖДЕНИИ НИЗКУЮ, ОЧЕНЬ НИЗКУЮ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКУЮ МАССУ ТЕЛА, В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

### **Особенности физического развития детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении**

Общее количество детей в исследуемой выборке, достигших возраста 12 месяцев, составило 254 ребенка, из них доля мальчиков была равна 61,81% (n=157), девочек – 38,19% (n=97) –  $p < 0,05$ . Среди всех включенных в исследование детей с момента Визита 0 был зарегистрирован 1 летальный случай у ребенка, имевшего низкую массу тела при рождении, по причине остановки дыхания (апноэ), в возрасте 2<sup>х</sup> месяцев жизни, ввиду чего данные пациента были исключены из статистического анализа на момент Визита 1.

Установлено, что наименьшие показатели средней массы тела, роста, окружности грудной клетки и головы были зарегистрированы в выборке пациентов в группе 4, вне зависимости от Визита наблюдения – табл. 3.

В случае достижения пациентами в группах 2, 3, 4 скорректированного возраста 12 месяцев жизни (Визит 1\*) показано, что дети, имевшие на момент рождения низкую и очень низкую массу тела при рождении, в изучаемый временной промежуток по-прежнему не достигали массо-ростовых показателей своих доношенных сверстников (табл. 3).

Результат анализа физического развития пациентов, включенных в исследование, в фактическом и скорректированном возрасте 12 месяцев, продемонстрировал, что в выборках детей с нормальной, низкой и очень низкой массой тела при рождении достоверно преобладало среднее гармоничное развитие (более 75,00% в каждой группе), в то время как в группе 4 доля детей, имевших среднее и низкое развитие была сопоставима.

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что наибольшая вероятность низкого физического развития (ОШ=7,41; ДИ95% 3,7-14,77) и дисгармоничного развития (ОШ=9,35; ДИ95% 1,1-80,4) в течение первого года жизни, а также на момент достижения скорректированного возраста 12 месяцев, была зафиксирована среди новорожденных в группе 4 в сравнении с ОНМТ, НМТ и детьми, имевшими нормальную массу тела при рождении. Шанс формирования гипотрофии I степени был также достоверно выше у пациентов в группе 4 (ОШ=2,46; ДИ95% 1,2-5,1) в сравнении с теми, чья масса тела при рождении превышала 1000 г.

Установлено, что масса тела матери при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг в группах 2, 3, 4 взаимосвязана с 30-кратным увеличением шанса низкого физического развития (ОШ=30,63; ДИ95% 4,7-200,9) и 17-кратным повышением вероятности дисгармоничного развития (ОШ=17,31; ДИ95% 2,3-134,6) по достижении ребенком скорректированного возраста 12 месяцев жизни. Рост женщины ниже 165 см в выборке пациентов с массой тела менее 2500 г ассоциирован в исследуемой когорте с увеличением шанса низкого физического развития более чем в 5 раз (ОШ=5,50; ДИ95% 1,1-28,2) на момент Визита 1\*. Гипертиреотропиемия в неонатальном периоде показала достоверную взаимосвязь с 12-кратным увеличением шанса низкого физического развития (ОШ=12,14; ДИ95% 1,7-83,8) среди маловесных детей в течение первого года жизни.

#### **Особенности нервно-психического развития детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении**

Характеристика двигательного развития пациентов, включенных в исследование, к моменту Визита достижения скорректированного 12-месячного возраста, показала достоверное преобладание детей, имевших моторную функцию в пределах нормы, вне зависимости от массы тела при рождении и биологического и социального анамнеза родителей (табл. 4). Отставание моторной функции различной степени интенсивности в изучаемой выборке пациентов к моменту Визита 1\* было зафиксировано у всех детей, имевших массу тела при рождении менее 2500 г, при этом частота моторной задержки была сопоставима в группах 2, 3, 4 (табл. 4).

Таблица 3

Характеристика антропометрических показателей детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1, 1\*

Группы	n	Масса тела, г		Рост, см		Окружность грудной клетки, см		Окружность головы, см	
		Визит 1	Визит 1*	Визит 1	Визит 1*	Визит 1	Визит 1*	Визит 1	Визит 1*
Группа 1	68	10247,65± 687,78	10247,65± 687,78^^	76,94±1,50	76,94±1,50 ^^	48,32±1,87	48,32±1,87 ^^^	48,21±0,91	48,21±0,91 ^^^
Группа 2	71	9604,15± 1508,71	9963,50± 1858,65	75,33±1,88	75,50±2,97	47,75±2,58	48,25±2,88	46,28±1,62	48,06±1,29
Группа 3	64	9007,00± 1057,42	9303,33± 1993,11	73,84±3,01	74,02±2,37	46,09±2,76	47,33±0,52	45,40±1,44	47,67±0,52
Группа 4	51	7716,47± 1001,37*	8584,06± 955,27*	70,35±2,87 **	72,20±3,15 **	44,47±2,43 ***	45,30±2,71 ***	43,80±2,31^	46,41±2,57^

Примечание:

\* $p < 0,05$  при сравнении показателя средней массы тела в группе 4 в сравнении с другими группами (U-test Mann-Whitney); \*\* $p < 0,05$  при сравнении показателя среднего роста в группе 4 в сравнении с другими группами (U-test Mann-Whitney); \*\*\* $p < 0,05$  при сравнении показателя средней окружности грудной клетки в группе 4 в сравнении с другими группами (U-test Mann-Whitney); ^ $p < 0,05$  при сравнении показателя средней окружности головы в группе 4 в сравнении с другими группами (U-test Mann-Whitney); ^^ $p < 0,05$  при сравнении антропометрических показателей в группе 1 в сравнении с группами 2, 3, 4 на Визите 1\* (U-test Mann-Whitney); ^^ $p < 0,05$  при сравнении антропометрических показателей в группе 1 в сравнении с группами 3, 4 на Визите 1\* (U-test Mann-Whitney).

Результат анализа психического развития в когорте детей, включенных в исследование, в скорректированном возрасте 12 месяцев, показал сходную картину с моторным развитием в виде статистически значимого преобладания пациентов, имевших нервно-психическую функцию в пределах нормы, вне зависимости от массы тела при рождении, биологического и социального анамнеза родителей (табл. 5).

Отставание и значительное отставание психического развития (задержка более 3 эпикризных сроков) в изучаемой выборке детей на момент Визита 1\* было зафиксировано в 5,63% среди пациентов, имевших НМТ, 10,94% - в группе 3, и в 23,53% - среди новорожденных с массой тела менее 1000 г при рождении ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

Характеристика моторного развития детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1\*

Группы	Опережающее развитие	Развитие в пределах нормы	Отставание развития	Значительное отставание развития
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Группа 1	2 (2,94%)	66* <sup>^</sup> (97,06%)	0	0
Группа 2	21** (29,58%)	46* <sup>^</sup> (64,79%)	2 (2,81%)	2 (2,82%)
Группа 3	19** (29,69%)	41* <sup>^</sup> (64,06%)	0	4 (6,25%)
Группа 4	4 (7,84%)	39* <sup>^</sup> (76,47%)	2 (3,93%)	6 (11,76%)

Примечание:

\* $p < 0,05$  при сравнении пациентов, имевших моторное развитие в пределах нормы, в сравнении с другими группами двигательного развития; \*\* $p < 0,05$  при сравнении пациентов, имевших опережающее моторное развитие, в сравнении с группами 1, 4; <sup>^</sup> $p > 0,05$  при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших двигательное развитие в пределах нормы.

Таблица 5

Характеристика психического развития детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1\*

Группы	Опережающее развитие	Развитие в пределах нормы	Отставание развития	Значительное отставание развития
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Группа 1	0	68* (100,00%)	0	0
Группа 2	0	67* (94,36%)	2 (2,82%)	2 (2,82%)
Группа 3	0	57* <sup>^</sup> (89,06%)	5 (7,81%)	2 (3,13%)
Группа 4	0	39* <sup>^</sup> (76,47%)	8 (15,69%)	4 (7,84%)

Примечание:

\* $p < 0,05$  при сравнении пациентов, имевших психическое развитие в пределах нормы, в сравнении с другими группами развития; <sup>^</sup> $p > 0,05$  при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших психическое развитие в пределах нормы.

Важно отметить, что, несмотря на достоверное преобладание в изучаемой популяции детей без задержки психомоторного развития, частота отставания двигательных и психических функций ЦНС в целом в скорректированном 12-месячном возрасте (7,68%) в значительной степени превышала данные мировой

статистики [Blencowe H., 2013]. Установлено, что в исследуемой структуре детей, имевших при рождении массу тела менее 2500 г, наибольшая вероятность отставания двигательного (ОШ=5,26; ДИ95% 2,0-13,8) и психического развития (ОШ=12,13; ДИ95% 3,6-40,6) в течение первого года жизни зафиксирована в группе ЭНМТ в сравнении с ОНМТ и НМТ.

Взаимосвязь с задержкой психомоторного развития показана в отношении наличия тяжелой органической патологии ЦНС (например, ВЖК III-IV степени) в раннем неонатальном периоде.

Детский церебральный паралич (ДЦП) в изучаемой популяции был зарегистрирован в 2,14% случаев, что ниже показателей мировой статистики [Himpens. E., 2008, Schieve L.A., 2016]. Однако, учитывая тот факт, что проспективное наблюдение в рамках данной диссертационной работы проводилось только в течение первого года жизни, диагностированы были случаи спастических форм детского церебрального паралича (диплегия, тетрапарез).

### **Особенности структуры заболеваемости и групп здоровья детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении**

Дети, включенные в исследование и имевшие нормальную массу тела при рождении, в 92,65% случаев в возрасте 12 месяцев не имели патологических состояний, в то время как в группах НМТ, ОНМТ, ЭНМТ преобладали пациенты с бронхолегочной дисплазией, анемией I степени, функционирующим овальным окном, гипотрофией, субклиническим гипотиреозом и поражением органов чувств ( $p < 0,05$ ). Вероятность формирования патологического состояния, вне зависимости от локализации, в выборке пациентов с массой тела при рождении менее 2500 г, была выше более чем в 30 раз (ОШ=30,59; ДИ95% 16,4–57,2) в сравнении с детьми, имевшими нормальную массу тела на момент Визита 0.

Результат анализа структуры острых заболеваний верхних дыхательных путей в течение первого года жизни у детей, включенных в исследование, продемонстрировал достоверно наименьшее число случаев острых респираторных заболеваний (14,83%;  $p < 0,05$ ) и обструктивных бронхитов (4,44%;  $p < 0,05$ ) в группе с нормальной массой тела при рождении в сравнении с другими детьми, при этом средняя частота зарегистрированных ОРЗ в год была наибольшей среди пациентов, имевших ЭНМТ ( $3,15 \pm 2,05$  раз).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что дети, имевшие массу тела при рождении менее 2500 г, характеризуются увеличением частоты патологии со стороны легочной, кроветворной, сердечно-сосудистой, и органов чувств, а также наибольшим числом случаев острых респираторных заболеваний и обструктивных бронхитов в течение первого года жизни в сравнении с детьми, имевшими нормальную массу тела на момент рождения.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Выявленные факторы-предикторы биологического и социального анамнеза матери и отца позволят формировать группы риска женщин по рождению маловесных детей и, соответственно, могут быть использованы для разработки

индивидуальных программ диспансеризации. В случае рождения ребенка с массой тела менее 2500 г, идентифицированные особенности физического и нервно-психического развития, а также структура их заболеваемости могут быть применены для разработки принципов фокусной диспансеризации и реабилитации таких пациентов.

### **КОНЦЕПЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Развитие современных перинатальных технологий в настоящее время способствует совершенствованию методов выхаживания и оказания специализированной медицинской помощи детям со сроком гестации менее 37 недель и массой тела менее 2500 г, что взаимосвязано, в свою очередь, с увеличением доли таких пациентов в структуре новорожденных. При этом, анализируя данные современных когортных исследований, можно сделать вывод о неоднородности полученных результатов разными авторами относительно проспективного наблюдения детей, которые были рождены с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, в различные возрастные периоды жизни. Однако основное большинство исследователей корреспондируют схожие данные о том, что новорожденные, имевшие массу тела при рождении менее 2500 г, являются основной группой риска по перинатальной и младенческой смертности, а также по развитию в будущем тяжелых инвалидизирующих состояний.

Данный факт, в свою очередь, диктует медицинскому сообществу необходимость поиска предикторов со стороны матери и отца, ассоциированных с рождением маловесного ребенка, выявление и учет которых может быть применен для формирования групп риска женщин по рождению детей с массой тела менее 2500 г, соответственно, использован для разработки индивидуальных программ диспансеризации.

Проведенное нами исследование показало, что основными факторами, ассоциированными с рождением пациента с массой тела менее 2500 г, являлись биологические (возраст, масса тела, рост) и социальные (уровень образования и трудовой занятости, замужний статус), а также отдельные сопутствующие патологические состояния, курение матери и отца во время беременности. При этом комбинация указанных факторов (наличие 3<sup>x</sup> и более) увеличивает шанс рождения маловесного новорожденного более чем в 10 раз.

Наряду с идентификацией факторов риска преждевременных родов, в рамках проведенного проспективного, когортного исследования, установлено, что в структуре детей, имевших массу тела при рождении менее 2500 г, именно группа пациентов с экстремально низкой массой тела при рождении была в наибольшей степени ассоциирована с развитием патологических состояний в неонатальном периоде, а в дальнейшем – с низким дисгармоничным физическим развитием, отставанием психомоторных навыков и увеличением частоты заболеваний со стороны респираторной, кроветворной, эндокринной и др. систем в течение первого года жизни.

Учитывая полученные данные, необходима разработка индивидуальных программ ведения когорты детей, имевших массу тела при рождении менее 1000 г, с

обязательным использованием метода расчета энтерального питания по калоражу и увеличением кратности наблюдения неврологом, и введением в календарь диспансерных мероприятий консультаций психиатра в течение первого года жизни.

Помимо прочего полученные данные относительно факторов риска рождения маловесных детей позволят акушерам-гинекологам и неонатологам выявлять на ранних сроках беременности группы риска женщин по рождению детей с массой тела менее 2500 г, с целью проведения индивидуальных программ диспансеризации.

## ВЫВОДЫ

1. Биологические (возраст, масса тела, рост), социальные (отсутствие высшего образования и трудовой деятельности, незамужний статус) факторы, а также отдельные сопутствующие патологические состояния и курение матери и отца во время беременности ассоциированы с высокой вероятностью рождения ребенка с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.
2. Дети, имевшие массу тела при рождении менее 2500 г, характеризуются увеличением частоты патологии со стороны легочной, кроветворной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем и органов чувств, а также наибольшим числом случаев острых респираторных заболеваний и обструктивных бронхитов в течение первого года жизни в сравнении с детьми, имевшими нормальную массу тела на момент рождения.
3. Дети, которые были рождены с экстремально низкой массой тела при рождении, в возрасте 12 месяцев жизни имели 10-кратное увеличение вероятности дилатации ликворной системы (ОШ=9,59; ДИ95% 4,5-20,4) и 7-кратный шанс сохраняющегося открытого функционирующего овального окна (ОШ=6,69; ДИ95% 2,1–21,6).
4. Дети, имевшие массу тела при рождении менее 1000 г, в фактическом и скорректированном возрасте 12 месяцев жизни характеризуются наибольшей вероятностью низкого, дисгармоничного физического развития и нутритивной недостаточности.
5. В исследуемой когорте маловесных пациентов в скорректированном возрасте 12 месяцев жизни наибольший шанс отставания двигательной и нервно-психической функций центральной нервной системы зафиксирован в группе экстремально низкой массы тела в сравнении с очень низкой массой тела и низкой массой тела при рождении.
6. Дополнительными критериями прогноза нарушения физического и нервно-психического развития в группе детей, рожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, в течение первого года жизни являются, масса тела матери при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг, рост матери ниже 165 см, гипертиреотропинемия у ребенка, тяжелая органическая патологии центральной нервной системы в раннем неонатальном периоде.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Анализ особенностей клинической характеристики детей с различным сроком гестации и массой тела при рождении [Текст] / К.В. Куликова, И.А. Деев // Сборник научных статей и тезисов VIII Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». – 2015. - С. 70-71.
2. Анализ биологических и социальных факторов анамнеза матери, ассоциированных с рождением ребенка с массой тела мене 2500 г. [Текст] / И.А. Деев, К.В. Куликова, Е.С. Куликов, А.В. Холопов, И.А. Степанов, И.Н. Антонова, Е.Г. Быбченко, И.С. Власов, Д.Г. Генинова, К.Е. Гольцман, Е.Н., Доровская, Е.Н. Кожевникова, В.В. Кочерова, Л.В. Ледяйкина, Н.А. Макарова, М.А. Пермякова, Н.Г. Попова, А.А. Страдина, К.В. Тонких, Л.А. Федорова, А.А. Фоменко, Е.С. Харитоновна, Е.Б. Ходосевич, И.Н. Чугайнова, Н.Н. Шамова // Сборник тезисов Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». – 2016. – С. 6-9.
3. Анализ факторов риска рождения ребенка с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [Текст] / И.А. Деев, К.В. Куликова, Е.С. Куликов, Е.В. Деева, И.Л. Коломеец, И.А. Степанов // **Мать и Дитя в Кузбассе**. – 2016. - №2. – С. 10-15. (0,188)
4. Клиническая характеристика детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [Текст] / И.А. Деев, К.В. Куликова, Е.В. Деева, И.Л. Коломеец, В.А. Желев, Е.А. Бодажкова, В.В. Горев, П.Е. Ходкевич // **Российский педиатрический журнал**. – 2016. – Том 19. - № 4. – С. 209-216. (0,612)
5. Особенности физического и нервно-психического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни [Текст] / И.А. Деев, К.В. Куликова, О.С. Кобякова, Е.С. Куликов, Е.В. Деева, И.Л. Коломеец // **Педиатрическая фармакология**. – 2016. - Том 13. - № 5. – С. 448-451. (0,299)
6. Особенности соматической патологии у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни [Текст] / Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Деев, О.С. Кобякова, К.В. Куликова, Е.С. Куликов, В.А. Желев, Е.В. Деева, И.Л. Коломеец, И.А. Беляева, И.В. Давыдова, А.М. Мамедьяров // **Бюллетень Сибирской медицины**. – 2016. – Том 15. - №4. – С. 140–149. (0,354)
7. Клиническая характеристика новорожденных с различной массой тела при рождении (результаты многоцентрового когортного исследования) [Текст] / И.А. Деев, К.В. Куликова, О.С. Кобякова, Е.С. Куликов, А.В. Холопов, И.А. Степанов, И.Н. Антонова, Е.Г. Быбченко, К.Е. Гольцман, Е.Н. Доровская, Е.Н. Кожевникова, Л.В. Ледяйкина, Н.А. Макарова, М.А. Пермякова, Н.Г. Попова, А.А. Страдина, Л.А. Федорова, А.А. Фоменко, Е.С. Харитоновна, Е.Б. Ходосевич, И.Н. Чугайнова // **Педиатр**. – 2016. – Том 7. - №4. – С. 67-76. (0,047)

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БЛД	бронхолегочная дисплазия
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ДЦП	детский церебральный паралич
ИРК	индивидуальная регистрационная карта
НМТ	низкая масса тела
ОАЭ	отоакустическая эмиссия
ОНМТ	очень низкая масса тела
РН	ретинопатия недоношенных
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиография
ЭНМТ	экстремально низкая масса тела