

На правах рукописи

КОЧЕРОВА

Виктория Владимировна

ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ
РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ОБМЕННО-ТРОФИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

14.01.08 - педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Чита – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Щербак Владимир Александрович**

Официальные оппоненты:

Терещенко Сергей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», клиническое отделение соматического и психического здоровья детей, руководитель отделения

Ни Антонина Николаевна - доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, институт педиатрии, профессор института педиатрии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж

Защита состоится «25» июня 2019 г. в 09⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.037.01, созданного на базе ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Красноярский государственный университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, <http://www.krasgmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Штарик Светлана Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Пренатально сформированные обменно-трофические расстройства плода повсеместно распространены. Частота диагностики «маловесности» составляет 4,2% в Москве [Ландышева И.Ю., 2008], во Владивостоке 5,2% [Фадеева Т.Ю., 2012, Ни А. и др., 2016], до 17,4-18,4% Удмуртии [Петрова И.Н., 2015], в Забайкальском крае в разные годы от 5-10,8% [Лавринайтис Е.Г и др., 2012], занимая в структуре заболеваемости новорожденных 2-3 места. Несмотря на изучение причин этой патологии, ее профилактики у беременных, отработку современных диагностических критериев количество беременностей, осложненных «замедленным ростом и недостаточностью питания плода» не имеет тенденции к снижению. Предрасполагает к этому экстрагенитальная и акушерская материнская патология. Дети, родившиеся маловесными, не только на первом году, но и во взрослой жизни, реализуют многие заболевания: малорослость, патологию костно-суставной системы, нарушения углеводного обмена, атеросклероз, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы, задержку психоневрологического развития [Гржибовский А.М и др., 2003, Игнаткевич А.И. и др., 2014, Веропотвелян Н.П. и др., 2016, Коваленко Т.В. и др., 2016, Иванов, Д.О. и др., 2017].

Сообщается о генетической, конституциональной предрасположенности к обменно-трофическим нарушениям у новорожденных [Дегтярева Е.И. и др., 2015]. Изменение синтеза гормона роста, инсулиноподобного фактора роста I, и связывающего его белка, диагностируется при макросомии плода, при гинекологических заболеваниях матери, при преэклампсии, осложненной обменно-трофическими нарушениями младенца [Тарасова, Т. Ю., 2012, Шульга А.С и др., 2013, Стрижаков А.Н. и др., 2014, Е.А. Dubova et al., 2015]. Однако исследование выработки гормонов линейки инсулина проводилось у матерей, в плаценте, либо постнатально только у младенца, без сопоставления гормонального уровня в парах: «мать-ее новорожденный ребенок». В литературе не отражено отличие в выработке гормонов роста в зависимости от

вида «замедленного роста и недостаточности питания плода». В доступной литературе не сообщается о проведенных исследованиях уровня гормонов отвечающих за рост, и варианты генетического полиморфизма при различных видах пренатального нарушения веса и роста, что и послужило обоснованием нашего исследования.

Степень научной разработанности темы исследования:

Существенный вклад в изучение эпидемиологии, факторов риска, диагностических критериев и патогенеза обменно-трофических расстройств у новорожденных внесли: Белоусова Т.В., Бикметова Е.С., Иванов Д.О., Исламова К.Ф., Ни А, Макаров О.И., Стрижаков А.Н., Дубова Е.А., Неудахин Е.В., Морено И.Г. Изучение биологических и клинических эффектов IGF II и GH проводилось Колычевым А.П., Прониным В.С., Burris Н.Н., Adkins R.M. Роль аллельных вариантов, полиморфизмов генов IGF II и GH на развитие маловесности у младенцев изучалась P.F. Diniz Maia de Mascena, Gatford K.I., Silvano L., Ричардом А. Полин.

Цель исследования:

Установить закономерности формирования обменно-трофических расстройств у новорожденных.

Задачи исследования:

1. Оценить факторы риска развития различных вариантов обменно-трофических расстройств у новорожденных детей.
2. Исследовать уровень гормона роста и инсулиноподобного фактора роста II у новорожденных детей и их матерей в зависимости от типа и степени тяжести обменно-трофических нарушений.
3. Изучить полиморфизм генов гормона роста и инсулиноподобного фактора роста II в зависимости от типа и степени тяжести обменно-трофических расстройств у новорожденных детей и их матерей.
4. Разработать модель для прогнозирования развития обменно-трофических нарушений у новорожденных детей.

Научная новизна: Установлено, что у детей с «маловесностью» повышен уровень GH и снижен IGF II по сравнению с младенцами без обменно-трофических нарушений.

У детей «малых к сроку гестации» зарегистрировано снижение IGF II, а уровень GH зависел от степени дефицита веса.

Установлено, что у матерей, родивших детей с обоими вариантами обменно-трофических нарушений, концентрации гормонов не отличалась от контроля. Содержание GH у матерей, родивших детей, с показателями веса и роста находящимися в коридоре P₃₋₁₀ снижен.

Впервые изучено и проанализировано носительство генетического полиморфизма гормона роста и инсулиноподобного фактора роста II у новорожденных детей с различными вариантами нарушения веса и роста, а также их матерей.

Впервые во всех группах младенцев зарегистрированы полиморфизмы в гомо и гетерозиготных вариантах. Частота гетерозиготного генотипа GH:-68 rs6171 у детей с «маловесностью» значимо выше, чем в контроле.

У матерей, родивших «маловесных» детей зарегистрировано преобладание мутантного аллеля генетического полиморфизма GH1:-119 rs2005172 в гетеро- и мутантном гомозиготном вариантах.

Впервые установлено, что матери, родившие «малых для гестационного возраста» детей, имели гетеро (TG) и мутантный (GG) гомозиготный генотип GH1:-119 rs2005172.

Теоретическое и практическое значение работы. Факторы риска (ФР) развития различных вариантов обменно-трофических расстройств различаются. При формировании «маловесности» и «малых размеров младенца для гестационного возраста» значимы факторы биологического анамнеза, состояние здоровья матери, течение беременности и наследственная предрасположенность к развитию обменно-трофических расстройств.

Результаты исследования содержания гормонов роста и их генетических полиморфизмов расширяют представления о механизмах развития

пренатального дефицита веса и роста. Полученные данные о клинических особенностях «маловесности» у детей могут быть использованы врачами педиатрами и неонатологами, как на амбулаторном этапе, так и в стационаре.

Выявленные генетические маркеры у матерей позволяют прогнозировать рождение детей с обменно-трофическими нарушениями.

Методологическая основа диссертационного исследования

Методологической основой явились работы отечественных и зарубежных авторов в области изучения ФР, в т. ч. генетической предрасположенности в развитии обменно-трофических нарушений у новорожденных. В соответствии с целью работы и поставленными задачами была разработана программа необходимых исследований, в рамках которой применялся ряд методик:

1. Анализ клинико-anamnestических особенностей течения беременности (социально-биологических факторов, в т.ч. наследственных, акушерской, соматической патологии матери, нарушение течения беременности).
2. Оценка результатов ультразвуковых фетометрических показателей во всех триместрах беременности, и доплерометрических показателей плодово-плацентарного кровотока в сопоставлении с развитием вида и степени тяжести обменно-трофических нарушений у плода.
3. Отбор в клинические группы исследования и контроль проводился на основании оценки антропометрических данных новорожденных детей.
4. Для оценки уровня гормона роста и инсулиноподобного фактора роста II при различных вариантах ЗРП проведено исследование в крови матери и ее новорожденного ребенка.
5. Для определения полиморфизмов генов GH1 (*rs2005172*, *rs2665802*, *rs6171*) и IGF II (*rs3213221*) методом ПЦР.
6. Для обработки и представления результатов применялись методы статистического анализа: Оценки шансов, U-критерий Манна-Уитни, корреляции Спирмена, медианы с перцентильным отклонением ($Me \pm 25-75$ перцентиль), критерий χ^2 .

7. Для прогнозирования «тяжелого дефицита веса» у младенца проведен расчет логит регрессионной модели, в уравнение включались показатели со статистически значимым результирующим признаком

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Факторами риска развития «маловесности» являются: отягощенный акушерский анамнез, преэклампсия, гипертоническая болезнь, субкомпенсированная форма фетоплацентарной недостаточности, отягощенная наследственность по «маловесности», патология щитовидной железы у матери, курение родителей. К развитию «малых размеров для срока гестации» предрасполагают субкомпенсированная фетоплацентарная недостаточность, кардиальный тип нейроциркуляторной дистонии у матери, умеренная преэклампсия, гипертония, дефицит веса матери, никотинозависимость обоих родителей, отягощенность наследственность по трофическим расстройствам.

2. При «маловесности» ребенка характерно увеличение концентрации гормона роста и снижение инсулиноподобного фактора роста II. Выраженность изменений уровня гормонов зависит от степени выраженности «маловесности».

3. Материнская аллель *G* SNP *rs2005172* GH:-119 *T>G* повышает риск развития обменно-трофических нарушений ребенка в 2 раза. Носительство генотипа *AG* GH1: 68 *rs6171* ребенка связано с повышенным в 3 раза риском развития его «маловесности».

4. Логит регрессионное уравнение позволяет прогнозировать развитие обменно-трофических нарушений у новорожденных детей.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов и выводов проведенного исследования, в соответствии с поставленными задачами, определяется использованием статистических методов исследования (параметрических и непараметрических).

Результаты работы доложены на III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины и фармации», Орел, 2014; II научно-практической конференции с международным участием «Человек: здоровье медицина, экология» Барселона

(Испания), 2014; VI Конгрессе педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», 2014, Минск (Белоруссия); VII Конгрессе педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», 2015, Сочи; I межрегиональной научно-практической конференции «Здоровый ребенок», Чита, 2015; XIV, XV Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», 2015, 2016 Москва; X ежегодном Конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество», 2015, Москва.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 статей в журналах ВАК, 1 из которых индексируется в международной базе цитирования.

Объем и структура работы:

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, списка используемой литературы (79 отечественных и 100 зарубежных источников). Работа иллюстрирована 36 таблицами.

Личный вклад автора заключается в планировании научной работы, проведении анализа историй развития всех пациентов, формировании групп наблюдения, непосредственном участии в их клиническом обследовании. Соискателем самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизация, статистическая обработка с описанием полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, публикаций по выполненной работе. Исследования уровня гормонов и генетических полиморфизмов проведено в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (зав. лабораторией к.м.н. Н.Н. Страмбовская, к.м.н. П.П. Терешков).

Реализация результатов диссертации

Основные положения и результаты диссертации нашли практическое применение в работе ГУЗ «Забайкальского перинатального центра», ГУЗ «Городского родильного дома» г. Читы, и ГУЗ «Краевой детской клинической больницы».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе соблюдены принципы Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association of Helsinki, 1964, редактированная в октябре 2013 г на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Форталеза, Бразилия) и «Правила клинической практики Российской Федерации», утвержденными приказами Минздравом РФ от 19.03.2003 г. №266. Диссертационное исследование прошло экспертизу локального этического комитета при ГБОУ ВПО Читинской государственной медицинской академии от 13.11.2013 г, протокол №57.

В работе представлены результаты обследования 174 пар: мать-новорожденный ребенок, находившиеся на лечение в ГУЗ «Городском родильном доме» г. Читы в период с января 2014 г – по июнь 2015 г.

Критериями включения в основную группу явились доношенные дети с обменно-трофическими нарушениями и их матери.

Критериями включения в контрольную группу явились доношенные дети с массой тела >10-го и <90-го перцентилей.

Критериями исключения явились дети от матерей употребляющих психоактивные препараты, алкоголь, из социально-неблагоприятных условий, младенцы с пороками развития или хромосомной патологией, с внутриутробной инфекцией, от многоплодной беременности и экстракорпорального оплодотворения.

Оценка антропометрических данных проводилась по центильным таблицам *INTERGROWTH – 21 st Project* для девочек и мальчиков (сентябрь 2014 г). Сведения об анамнезе, пренатальных ФР и патологии беременности, показатели ультразвукового исследования внутриутробного развития по

триместрам, показатели доплерометрии кровотока в системе «мать-плацента-плод», характер течения родов, получены из формы 113/У-7 (обменная карта беременной). При опросе матерей выявлена отягощенность по дефициту веса и роста у родителей и sibсов. Результаты антропометрических исследований, данные о перенесенной гипоксии-ишемии младенцем, течение периода адаптации, развитие гипогликемии, полицитемии, неонатальной желтухи, патологической убыли веса, реализация неврологической патологии получены из истории развития новорожденного (форма 097/У).

Дизайн исследования

1 этап оценка антропометрических данных младенцев			
Основная группа 129 пар		Контрольная группа: 45 пар	
1 подгруппа дети с «маловесностью» и их матери (n=46). 1 степень (p ₃₋₁₀) n= 42 2 степень (менее p ₃) n=4	2 подгруппа: дети с «малыми размерами для срока гестации» и их матери (n=83). 1 степень (p ₃₋₁₀) n=73 2 степень (менее p ₃) n=10	Контрольная группа дети без обменно-трофических расстройств и их матери (n=45). Показатели p ₁₀₋₂₅ n=8 Показатели p ₂₅₋₇₅ n=37	
2 этап определение факторов риска			
Социально-биологические	Соматическая патология матери	Патология беременности	Оценка ультразвуковых и доплерометрических показателей развития плода
Клиническая характеристика групп, течение неонатального периода			
3 этап определение уровня GH и IGF II			
У новорожденных		У матерей	
4 этап определение полиморфизмов генов GH1(rs2005172, rs2665802, rs6171) и IGF II (rs3213221)			
У новорожденных		У матерей	

Лабораторные исследования. В сыворотке крови у матерей и их новорожденных детей исследовался уровень гормона роста и инсулиноподобного фактора роста II параллельно с полиморфизмом генов гормона роста GH1: -119 T>G (GH 1) (SNP rs2005172), GH1: T>A (GH 1) (SNP rs2665802), GH1: -68 A>G (GH 1) (SNP 6171), IGF2: 13790 C>G (SNP rs

3213221) (IGF II). У матерей генетические и гормональные исследования проводились из крови, забранной на 4 день после родов.

У младенцев для определения генетических полиморфизмов забиралась пуповинная кровь, уровень гормонов исследовался на 4-5 день жизни.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Вариационные ряды тестировались на нормальность распределения методом Колмогорова - Смирнова. Оценка ФР проводилась с помощью расчета абсолютного риска (АРэ) и Отношения шансов (ОШ). Количественные результаты описывались с использованием медианы с перцентильным отклонением (Me±25-75 перцентиль). Сравнение качественных показателей двух несвязанных групп проводили критерием Манна-Уитни (U-тест). Связь количественных показателей уровня гормонов у детей и матерей определена критерием Спирмена. Для оценки равновесия распределений генотипов использовали уравнение Харди-Вайнберга, сравнение частот полученных генотипов и аллелей проведено с помощью χ^2 (Пирсона). Об ассоциации изучаемых аллелей и генотипов с предрасположенностью к задержке роста плода судили по величине относительного риска заболеваний (ОР) и отношение шансов (ОШ). Границы 95% доверительного интервала (ДИ, CI) вычисляли методом В. Woolf. Значение уровня $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Для прогнозирования «тяжелого дефицита веса» у младенца проведен расчет логит регрессионной модели, в уравнение включались показатели со статистически значимым результирующим признаком.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При оценке ФР маловесности значимы: ХФПН субкомпенсированная ОШ 8,2 [3,2-20,99], отягощенная наследственность по «маловесности» ОШ 7,5 [3,79-14,8], ОАА ОШ 3,8 [1,6-8,9], курение обоих родителей ОШ 2,6 [1,54-4,37], гипертоническая болезнь и заболевания щитовидной железы ОШ 2,0 [1,67-2,39] (таблица 1).

Таблица 1

Оценка факторов риска развития «маловесности»

Факторы риска	AP _Э ± S _{AP}	ATP ± S _{ATP}	ОШ	ДИ ош 5-95%
Курение обоих родителей	0,71±0,17	0,22±0,19	2,60	1,54-4,37
Гипертоническая болезнь	0,66±0,27	0,16±0,27	2,00	1,67-2,39
ОАА	0,74±0,09	0,32±0,12	3,80	1,60-8,90
Преэклампсия умеренная	0,75±0,22	0,26±0,25	3,10	2,09-4,57
ХФПН субкомпенсированная	0,71±0,25	0,48±0,1	8,20	3,2-20,99
Отягощенная наследственность по маловесности	0,84±0,08	0,26±0,13	7,50	3,79-14,8
Заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит)	0,66±0,27	0,16±0,27	2,00	1,67-2,39

Примечание: AP_Э- абсолютный риск экспонируемой группы, ATP- атрибутивный риск, ОШ - оценка шансов, ДИ ош доверительный интервал оценки шансов

У «малых к сроку гестации» выявлены предикторы: ХФПН субкомпенсированная ОШ 9,1[3,5-23,3], отягощенный анамнез по «малым размерам к сроку гестации» ОШ 7,1[3,1-16,4], кардиальный тип НЦД ОШ 4,05[2,5-6,5], ДМТ матери ОШ 2,96 [2,3-3,8], курение обоих родителей ОШ 2,6[1,5-1,7] (таблица 2).

Таблица 2

Оценка факторов риска развития «малых размеров для срока гестации»

Факторы риска	AP _Э ± S _{AP}	ATP ± S _{ATP}	ОШ	ДИ ош 5-95%
Курение обоих родителей	0,82±0,11	0,19±0,15	2,60	1,5-1,7
НЦД кардиальный тип	0,88±0,11	0,25±0,17	4,05	2,5-6,5
Гипертоническая болезнь	0,75±0,21	0,1±0,24	1,65	1,2-2,3
ДМТ матери	0,81±0,07	0,22±0,09	2,96	2,3-3,8
ХФПН субкомпенсированная	0,82±0,04	0,33±0,08	9,10	3,5-23,3
Преэклампсия умеренная	0,89±0,22	0,29±0,11	5,13	2,6-10,1
Отягощенная наследственность по малым размерам при рождении	0,9±0,05	0,34±0,09	7,10	3,1-16,4

Примечание: AP_Э- абсолютный риск экспонируемой группы, ATP- атрибутивный риск, ОШ - оценка шансов, ДИ ош доверительный интервал оценки шансов

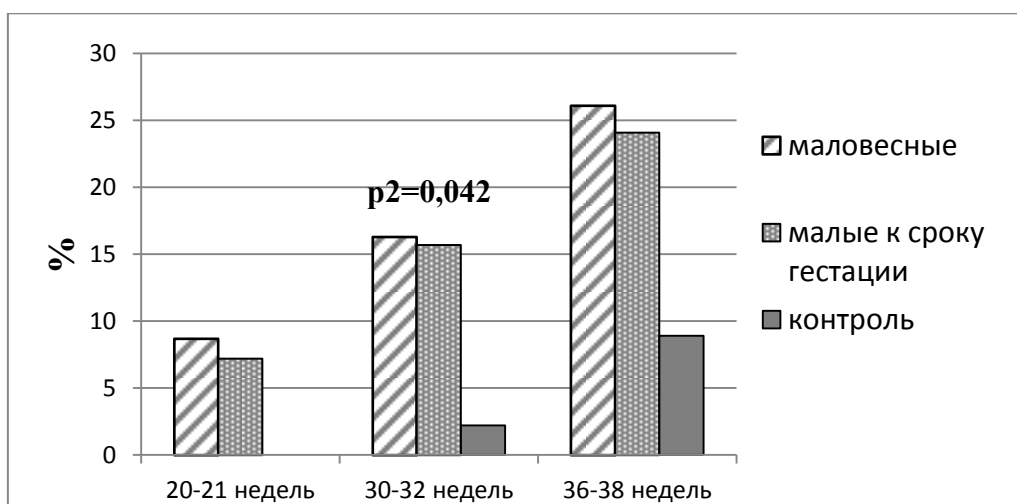


Рис. 1 Частота регистрации ЗРП в разные сроки беременности (%)

Примечание: p_1 сравнение 1 подгруппы и контроля, p_2 - 2 подгруппы и контроля (значимость определена Критерием χ^2 , $p < 0,05$)

Частота регистрации СЗРП по данным УЗИ возрастала со сроком беременности в 20-21 недель менее 10% в обеих подгруппах, 16% в 30-32 недели с достоверным преобладанием в группе «маловесных» ($p = 0,042$), а в 36-38 недель - у четверти наблюдавшихся (рисунок 1).

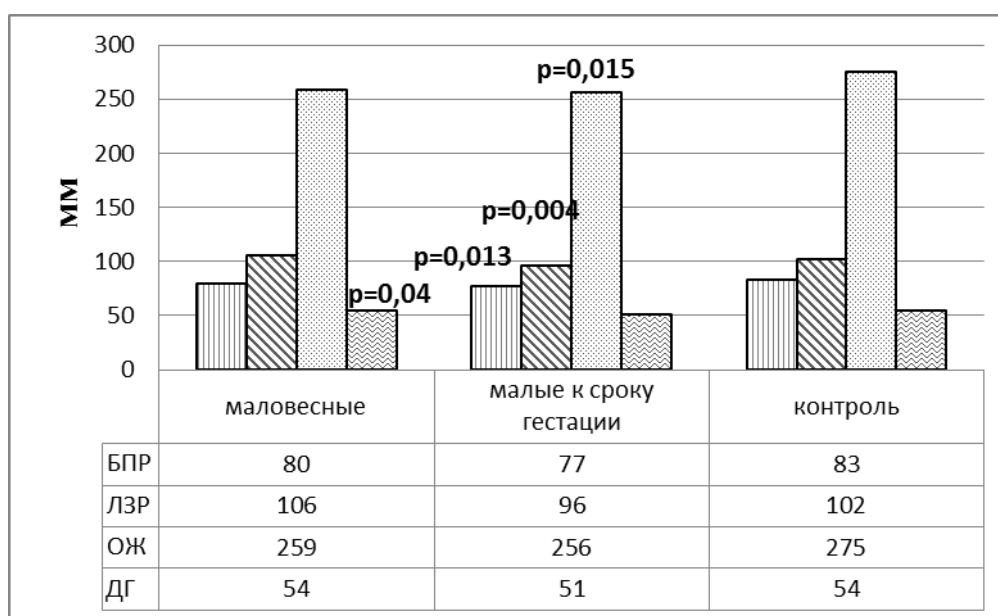


Рис.2 Медианные показатели фетометрии на сроке беременности 30-32 недели в сравниваемых группах, р-различия основных групп с контролем (значимость определена Критерием Манна-Уитни, $p < 0,05$)

Отклонение фетометрических показателей диагностированные на сроке 30-32 недели беременности на рисунке 2. Значимое уменьшение БПР (Me 77

[75-79]) ($p=0,013$) и ЛЗР (Ме 96 [61-100]) ($p=0,004$) головки плода и ОЖ (Ме 256 [254-268]) ($p=0,015$) во 2 подгруппе в сравнении с контролем.

Таблица 3

Антропометрические показатели в исследования, Ме [25-75%]

Антропометрические показатели	Группы сравнения		
	Маловесность n=46	Малый размер n=83	Контроль n=45
Вес, гр	2700 [2510-2790] $p_1=0,0001$	2680 [2480-2780] $p_3=0,055$	3140 [2930-3430] $p_2=0,0001$
Рост, см	50 [49-50] $p_1=0,00028$	48 [47-49] $p_3=0,0001$	51 [50-52] $p_2=0,00001$
Окружность головы, см	33 [33-34] $p_1=0,0001$	33 [32-34] $p_3=0,055$	35 [34-35] $p_2=0,0001$
Окружность груди, см	32 [31-33] $p_1=0,00001$	32 [31-32] $p_3=0,261$	33,5 [33-35] $p_2=0,00001$
Подкожно жировой слой на животе, мм	2 [2-3] $p_1=0,0001$	3 [3-4] $p_3=0,00006$	4 [3-4] $p_2=0,00007$
Подкожно жировой слой на плече, мм	3 [3-4] $p_1=0,0001$	4 [3-4] $p_3=0,00001$	5 [4-6] $p_2=0,0001$

Примечание: p_1 -различия между 1 подгруппой и контролем, p_2 -разница между 2 подгруппой и контролем, p_3 разница между 1 и 2 подгруппами, значим $p<0,05$ (Критерий Манна- Уитни)

Выделены степени обменно-трофического дефицита: 1 степень выявлялась при антропометрических показателях (веса, роста, окружности головы) P_{3-10} у 42 (91,3%) «маловесных» и у 73 (88%) «малых к сроку гестации», 2 степень при уровне менее P_3 диагностирована у 4 (8,7%) в 1 подгруппе и 10 (12,0%).

Статистически значимые различия получены в основных группах исследования и контроле. Эти результаты совпадают с общепринятыми подходами для диагностики типов обменно-трофических расстройств у новорожденных.

В подгруппе «маловесных» снижен вес, окружностные показатели и толщина подкожно-жирового слоя. В подгруппе «малых к сроку гестации» симметричное снижение всех показателей, при незначительном дефиците подкожно-жирового слоя (таблица 3).

Ранний неонатальный период протекал с сопутствующей патологией, (рисунок 3). Значимо чаще «гипоксия выявленная до родов» (МКБ-Х R20.0)

диагностирована у «малых к сроку гестации» 13,3% ($p=0,026$) и «токсическое влияние на плод никотина» во 2 подгруппе 12% ($p=0,036$). У «маловесных» детей развивалась неонатальная гипогликемия (17,4% $p=0,035$).

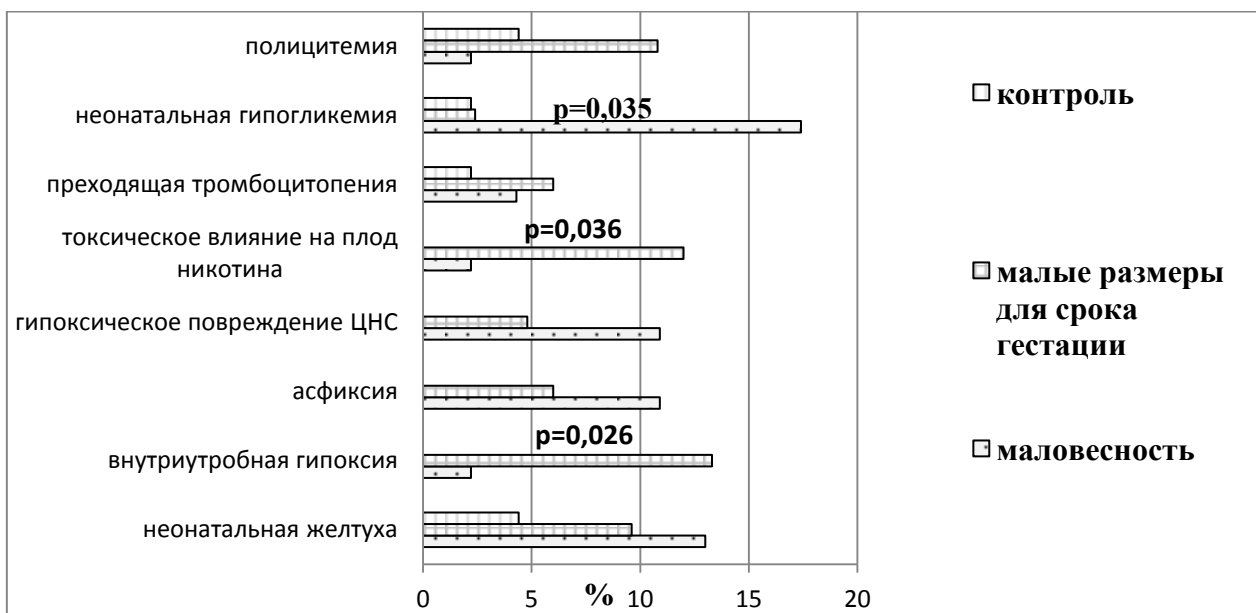


Рис.3 Сопутствующие заболевания, диагностированные у новорожденных основных групп и контроля в сравнении

Значимое увеличение уровня ГН определено у «маловесных» детей в сравнении с контролем и «малыми к сроку гестации» ($p=0,004$ и $p=0,024$ соответственно) (рисунок 4). Показатели ГН у матерей групп сравнения не выявило значимых различий.



Рис.4 Показатели ГН у новорожденных при различных вариантах обменно-трофических расстройств, Ме [25-75%] р-сравнение основных подгрупп и контроля (значимость определена Критерием Манна-Уитни, $p<0,05$)

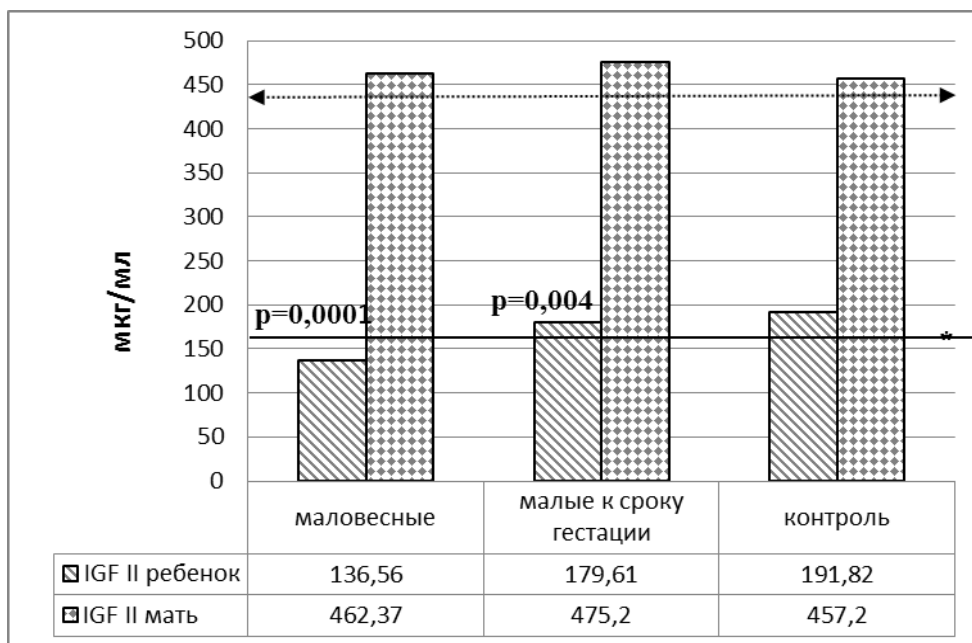


Рис.5 Показатели IGF II у новорожденных и их матерей при различных вариантах обменно-трофических расстройств, Me [25-75%] p-сравнение основных подгрупп и контроля (значимость определена Критерием Манна-Уитни, $p < 0,05$). * - референсные показатели IGF II 5 перцентиль для новорожденных \longleftrightarrow , для женщин -----

При оценке уровня IGF II значимо низкие показатели выявлены у «malovesnyykh» младенцев как в сравнении с контролем ($p = 0,0001$), так и в сравнении с «malyye k stroku gestatsii» ($p = 0,0039$) (рисунок 5).

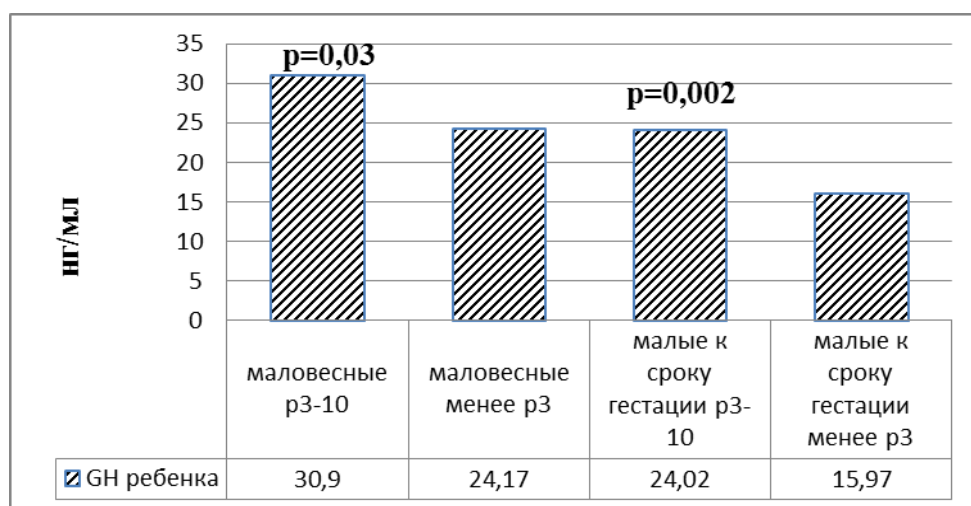


Рис. 6 Уровень GH у детей групп сравнения в зависимости от степени обменно-трофических расстройств

Примечание: p-сравнение p_{3-10} и менее p_3 (значимость определена t критерий, $p < 0,05$)

Содержание GH в сыворотке крови значимо преобладал у младенцев с показателями антропометрии p_{3-10} в сравнении с младенцами с тяжелым

дефицитом, как в группе маловесных ($p=0,03$) и малых к сроку гестации ($p=0,002$) (рисунок 6)

Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов гормона роста (GH1:-119 $T>G$ *rs2005172*; GH1: $T>A$ *rs2665802*) и инсулиноподобного фактора роста II (IGF 2: 13790 $C>G$ *rs3213221*) соответствовали распределению по закону Харди-Вайнберга (HWE $p>0,05$), между группами сравнения не различались. При полиморфизме GH1:-68 $A>G$ *rs6171* у новорожденных с «маловесностью» гетерозиготный генотип регистрировался почти в 2 раза чаще, чем у здоровых детей 52,1% против 26,7% ($p=0,002$).

При оценке ассоциации носительства полиморфизма у матерей, чьи дети трофические расстройства статистически значимые отличия выявлены как в 1, так и 2 подгруппах (рисунок 7).



Рис.7 Частота генотипов генов GH1:-119 $T>G$ *rs2005172* у матерей в группах сравнения, *TT*-природный (здоровый) гомозиготный генотип, *TG*-гетерозиготный генотип, *GG*-минорный гомозиготный генотип

У матерей 1 подгруппы GH1-119 $T>G$ (*rs2005172*) носительство мутантной аллели *G* преобладал в сравнении с контролем, повышая шанс заболевания ребенка (ОШ 2,05 [1,13-3,72] $p=0,02$).

У матерей 2 подгруппы носительство мутантной аллели *G* преобладало над контролем, повышая шанс заболевания в 2,89 раз [1,7-24,91] ($p>0,00001$). Гомозиготный минорный генотип *GG* чаще выявлен у матерей клинической подгруппы 2 (ОШ=2,78 [1,18-6,05] $p>0,00001$).

У матерей 1 подгруппы генотип TG или GG, содержащий минорный аллель G GH1-119 T>G (*rs2005172*) встречался у 84,4%, у матерей 2 подгруппы – 92,8%, в группе контроля выявлен у 62,2%.

При сравнении частот аллелей и генотипов других полиморфных маркеров между клиническими и контрольной группами различий не выявлено.

В логит регрессионной модели №1 выявлена зависимость отклика «тяжелая степень маловесности» от предикторов. Если переменная «тяжелая степень маловесности» принимает значение больше либо равное 0,5, то полагают что она равна 1, в противном случае-0, т.е. не развивается тяжелый дефицит веса у новорожденного.

«Тяжелая степень маловесности» = $\exp(-186,512 + 0,438 \times \text{курение} + 0,95 \times \text{НЦД} + 70,88 \times \text{гипертония} - 48,56 \times \text{преэклампсия} + 3,1 \times \text{ДМТ} + 0,87 \times \text{изменение количество околоплодных вод} + 91,25 \times \text{ХФПН} + 0,236 \times \text{отягощенный анамнез по маловесности} + 0,151 \times \text{GH1:-119 T>G rs2005172 матери} + 0,819 \times \text{IGF 2: 13790 C>G rs3213221} - 0,897 \times \text{IR пупочной артерии}) / \{1 + \exp(-186,512 + 0,438 \times \text{курение} + 0,95 \times \text{НЦД} + 70,88 \times \text{гипертония} - 48,56 \times \text{преэклампсия} + 3,1 \times \text{ДМТ} + 0,87 \times \text{изменение количество околоплодных вод} + 91,25 \times \text{ФПН} + 0,236 \times \text{отягощенный анамнез по маловесности} + 0,151 \times \text{GH1:-119 T>G rs2005172 матери} + 0,819 \times \text{IGF 2: 13790 C>G rs3213221} - 0,897 \times \text{IR пупочным сосудам})\}$

Примечание: курение (матери 1, отца 2, обоих родителей 3), НЦД (гипотонический тип 1, гипертонический тип 2, кардиальный 3), гипертоническая болезнь 1, симптоматическая гипертензия 2, преэклампсия (умеренная 1, тяжелая 2), ДМТ матери 1, изменение количества околоплодных вод (многоводие 1, маловодие 2), ХФПН (компенсированная 1, субкомпенсированная 2, декомпенсированная 3), отягощенность по маловесности 1, GH1:-119 T>G *rs2005172* (при носительстве TT 1, TG 2 GG 3), IGF 2: 13790 C>G *rs3213221* (при носительстве CC 1, CG 2, GG 3)

В группе с «малыми размерами младенца для срока гестации» рассчитана модель №2 по вероятности развития «тяжелого трофического дефицита».

«Тяжелый дефицит» = $\exp (-7,46+6,0 \times \text{вредности}+3,37 \times \text{неблагоприятный социальный анамнез}+7,0 \times \text{гипертония}+0,11 \times \text{пиелонефрит}+2,56 \times \text{ХФПН}-0,74 \times \text{GH1:-119 } T>G \text{ rs2005172 мать}+0,47 \times \text{GH1: 68 } A>G \text{ rs6171 мать}-0,08 \times \text{IGF 2: 13790 } C>G \text{ rs3213221 мать}-0,63 \times \text{IR пупочной артерии}+2,41 \times \text{СДО в правой маточной артерии}) / \{1+\exp (-7,46+6,0 \times \text{вредности}+3,37 \times \text{неблагоприятный социальный анамнез}+7,0 \times \text{гипертония} +0,11 \times \text{пиелонефрит} +2,56 \times \text{ХФПН}-0,74 \times \text{GH1:-119 } T>G \text{ rs 2005172 мать} +0,47 \times \text{GH1: 68 } A>G \text{ rs 6171 мать}-0,08 \times \text{IGF 2: 13790 } C>G \text{ rs3213221 мать}-0,63 \times \text{IR пупочным сосудам}+2,41 \times \text{СДО в правой маточной артерии})\}$

Примечание: вредности на работе (у матери-1, отца-2, обоих родителей -3), неблагоприятный социальный анамнез (1), гипертоническая болезнь (1), симптоматическая гипертензия (2), пиелонефрит (хронический-1, обострение-2), ХФПН (компенсированная-1, субкомпенсированная-2, декомпенсированная-3), GH1:-119 *T>G rs2005172* (при носительстве *TT*-1, *TG*-2, *GG*-3), GH1: 68 *A>G rs 6171* (при носительстве *AA*-1, *AG*-2, *GG*-3), IGF 2: *13790 C>G rs3213221* (при носительстве *CC*-1, *CG*-2, *GG*-3).

ВЫВОДЫ

1. Среди детей с обменно-трофическими нарушениями преобладают «малые размеры для срока гестации» (70%). Факторами риска рождения детей с обоими типами обменно-трофических расстройств являются: гипертоническая болезнь, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность субкомпенсированная форма, никотинозависимость родителей отягощенность по обменно-трофическим расстройствам. При «маловесности» - акушерский анамнез (ОШ 3,8 [1,6-8,9]), заболевание щитовидной железы (ОШ 2,0 [1,67-2,39]), при «малых размерах к сроку гестации» – нейроциркуляторной дистонии кардиальный тип (ОШ 4,05 [2,5-6,47]), дефицит массы тела матери (ОШ 2,96 [2,3-3,8]).

2. У детей с «маловесностью» выявлено увеличение уровня гормона роста до 29,29 нг/мл ($p < 0,01$) и снижение инсулиноподобного фактора роста II до 136,56 мкг/мл ($p < 0,01$) по сравнению с контролем. У младенцев с «малыми размерами для гестационного возраста» зарегистрировано снижение IGF II 179,65 мкг/мл ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, а уровень GH не отличался от контроля.

3. У детей с «маловесностью» частота гетерозиготного генотипа GH:-68 *rs6171* выше, чем в контроле в 2 раза ОШ 3,0 [1,25-7,22]. У матерей, родивших «маловесных» детей, зарегистрировано преобладание мутантного аллеля G GH1:-119 *rs2005172* ОШ 2,05 [1,13-3,72]. 41% матерей, родивших детей с «малыми размерами», имели мутантный (GG) гомозиготный генотип GH1:-119 *rs2005172* ОШ 2,78 [1,18-6,05].

4. Логит регрессионная модель прогнозирования рождения ребенка с тяжелым дефицитом веса включает сочетание факторов риска и носительства полиморфизмов GH1:-119 *rs2005172* и IGF 2 C>G *rs 3213221* матерью при маловесности; GH1:-119 *rs2005172*, GH1: 68 A>G *rs 6171* и IGF 2 C>G *rs 3213221* при «малых размерах для срока гестации».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления предрасположенности матери к рождению ребенка с «маловесностью» рекомендуется генетическое типирование GH1:-119 *rs2005172*. В сочетании с преэклампсией, курением, фето-плацентарной недостаточностью этот полиморфизм способствует развитию заболевания у младенца.

2. При выявлении сочетания полиморфизма GH1:-119 *rs2005172* у матери и высокого уровня гормона роста у ребенка необходимо наблюдение новорожденного.

Список опубликованных работ

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах

1. Кочерова, В. В. Задержка внутриутробного развития плода: факторы риска, диагностика, отдаленные последствия / В.В. Кочерова, В.А Щербак // Российский педиатрический журнал. – 2015. – Т.18, №2. – С.36-42.

2. Кочерова, В. В. Уровень соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста II у новорожденных и их матерей в зависимости от вида задержки внутриутробного развития / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Лечение и профилактика. – 2016. – №1 (17). – С.19-22.
3. Кочерова, В. В. Соматотропный гормон и инсулиноподобные факторы роста в патогенезе задержки роста плода / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – №1. – С. 5-8.
4. Полиморфизм генов регуляции роста (GH1:119T>G (rs 2005172), GH1:T>A (rs2665802), GH1:-68A>G (rs 1805086) и IGF2:13790 C>G (rs3213221)) у матерей родивших маловесных детей [Электронный ресурс] / В.В. Кочерова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – №1. – С.44-48. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>
5. Кочерова, В.В. Соматотропный гормон и инсулиноподобный фактор роста II у новорожденных с задержкой внутриутробного роста и их матерей / В.В. Кочерова, В.А. Щербак, П.П. Терешков // **Клиническая лабораторная диагностика**. – 2017. – Т.62, №7. – С.422-425.

Материалы конференций

6. Кочерова, В. В. Особенности факторов риска у новорожденных с гипотрофическим и гипопластическим вариантом задержки внутриутробного развития / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Академический журнал Западной Сибири. Материалы II научно-практической конференции с международным участием «Человек: здоровье, медицина, экология». – 2014. – Т.10, №3(52). – С.8-9.
7. Кочерова, В. В. Особенности факторов риска при различных вариантах задержки внутриутробного развития новорожденных / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Ученые записки Орловского государственного университета. – 2014. – Т.63, №7. – С.62-63.
8. Кочерова, В. В. Особенности факторов риска у новорожденных с различными вариантами задержки внутриутробного развития / В.В. Кочерова, Н.М. Щербак, В.А. Щербак // Тезисы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – Минск, Республика Беларусь, 2014. – С.68.
9. Кочерова, В. В. Показатели гормона роста и инсулиноподобного фактора роста II у новорожденных с различными вариантами задержки внутриутробного развития / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Тезисы VII Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – 2015. – С.46.
10. Кочерова, В. В. Соматотропный гормон и инсулиноподобный фактор роста II у новорожденных с задержкой внутриутробного роста / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Тезисы VII Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – 2015. – С.46.
11. Кочерова, В. В. Полиморфизм гормона роста и уровень соматотропного гормона у новорожденных с задержкой внутриутробного роста / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Тезисы VII Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – 2015. – С.47.
12. Кочерова, В. В. Уровень соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста II у новорожденных с задержкой внутриутробного роста / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Тезисы XIV Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. – 2015. – Т.60, №4. – С.158.

13. Кочерова, В. В. Показатели соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста II у новорожденных с гипотрофическим и гипопластическим типом задержки внутриутробного роста / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Материалы I международной научно-практической конференции «Здоровый ребенок». – Чита, 2015. – С.89-90.
14. Кочерова, В. В. Показатели соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста II у новорожденных с различными вариантами задержки внутриутробного развития / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Материалы X Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество». – Москва, 2015. – С.12.
15. Кочерова, В. В. Уровень гормона роста при полиморфизме его генов у новорожденных с задержкой внутриутробного роста / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Тезисы VIII Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – г.Бишкек, Кыргызская Республика, 2016. – С.36-37.
16. Кочерова, В. В. Полиморфизм инсулиноподобного фактора роста II и его уровень у новорожденных с пренатальным нарушением роста / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Тезисы VIII Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – г.Бишкек, Кыргызская Республика, 2016. – С.37.
17. Кочерова, В. В. Полиморфизм геном соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста II при различных вариантах задержки пренатального роста / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – т.61. - №4. – С.162.
18. Kocherova, V. V. Growth hormone and insulin-like growth factor II in mothers and their newborn children with intrauterine growth retardation / V.V. Kocherova, V.A. Shcherbak // BMJ, Archives of disease in childhood. –2017. - V.102. -№S2. – С.А109
19. Полиморфизм генов при замедленном росте и недостаточности питания новорожденных /В.В. Кочерова, В.А. Щербак, Н.Н. Страмбовская, [и др.] // Сборник тезисов XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2018. – С.148.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БПР - бипариетальный размер
- ЛЗР - лобно-затылочный размер
- НЦД – нейроциркуляторная дистония
- ОАА - отягощенный акушерский анамнез
- ОЖ - окружность живота
- ППК-плодово-плацентарная недостаточность
- СДО-систола-диастолическое отношение
- СЗРП-синдром задержки роста плода
- СМА-средняя мозговая артерия
- СНГ-союз независимых государств
- ФР - фактор риска
- ХФПН–хроническая фетоплацентарная недостаточность
- GH гормон роста
- IGF II инсулиноподобный фактор роста II
- IR индекс резистентности