

На правах рукописи

БАЛАКЧИНА АННА ИГОРЕВНА

**СОСТОЯНИЕ АДАПТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА
ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Симферополь - 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

Каладзе Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Кильдиярова Рита Рафгатовна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Клещенко Елена Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом неонатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 24.2.318.02 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ «КФУ им. В.И. Вернадского» по адресу: Российская Федерация, Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ КФУ им. В.И. Вернадского по адресу: Российская Федерация, Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7 и на сайте <http://cfuv.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.318.02
кандидат медицинских наук, доцент

Смуглов Е.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Адаптивный потенциал отражает процесс приспособления организма человека под действием различных факторов и рассматривается как переустановка нормы реакции к новым факторам среды (Агаджанян Н. А., 2003).

В ходе адаптации формируются новые признаки и свойства – форма (антропометрические характеристики), физиология, биохимические реакции в организме и компонентный состав тела, благодаря которым организм приобретает способность к существованию в конкретной среде. Одним из главных показателей адаптивного потенциала в периоде новорожденности можно рассматривать физическое развитие (ФР), которое является одним из основных показателей здоровья, и чем более выражены отклонения в ФР ребенка, тем значительнее вероятность наличия функциональных нарушений. Физическое развитие может служить основой прогнозирования, а также распознавания различной патологии и должно быть составной частью любой программы исследования здоровья детей (Лещенко Я.А. и соавт., 2007). Учитывая разнообразие природно-климатических условий проживания, национального и этнического состава населения, необходимо изучение ФР детей в разных регионах России (Жданова О.А., 2017; Гаврюшин М.Ю. 2017; Грицинская В.Л. с соавт., 2018). Применение одинаковых стандартов для всех детей, независимо от территории их рождения и проживания может ошибочно определять их развитие как аномальное (Кучма В.Р. с соавт., 2008; Кузмичев Ю.Г. с соавт., 2015). В Республике Крым (РК) недостаточно изучены антропометрические показатели ФР доношенных новорожденных детей, отсутствуют данные о морфометрических особенностях детей в зависимости от ряда факторов, нет региональных стандартов ФР.

В то же время сложность, многоуровневость и динамичность адаптивных процессов в организме человека подразумевает, что он не может характеризоваться исключительно показателями ФР. С этой точки зрения представляет научный интерес роль нейротрофических факторов в развитии адаптационных процессов (Голосная Г. С. с соавт., 2005, 2010, 2016; Гомазков О.А., 2007, 2011; Каширская Е.И. с соавт., 2020). Работы, которые были бы посвящены исследованию роли нейротрофических факторов у здоровых доношенных новорожденных и фиксировали бы значения их физиологической нормы, нами найдены не были.

В связи с этим были изучены такие компоненты адаптивного потенциала как ФР и нейротрофические факторы.

Степень разработанности темы исследования

Состояние ФР детей является поддающимся объективному изучению и сопоставлению показателем состояния здоровья детского населения, позволяющим прогнозировать развитие популяции и принимать управленческие решения (Громбах С.М., 1967, 1974). Фундаментальные научные представления о ФР детей были заложены в работах Громбаха С.М. (1967, 1974), Воронцова И.М. (2006, 2009), Мазурина А.М. (2006, 2009), Баранова А.А. (1999, 2008, 2013), Кучмы В.Р. (1999, 2008, 2009, 2013).

Физическое развитие детей продолжают активно исследовать и в наши дни. Рассматриваются вопросы оценки показателей ФР, динамика их изменения, взаимосвязь антропометрических характеристик с наследственной предрасположенностью и средовыми факторами, обсуждается роль показателей ФР в системе медицинской профилактики и социально-гигиенического мониторинга, создаются региональные стандарты ФР (Лещенко Я. А. с соавт., 2007; Оводкова О. Н. с соавт., 2010; Баранов А. А. с соавт., 2013; Гаврюшин М. Ю. с соавт., 2016; Кильдиярова Р. Р., 2017). В Крымском регионе работы посвященные теме ФР касались в основном детей школьного возраста (Северинов И. С., 1959; Неуймина Г. И. с соавт., 2001).

Большое количество научных работ посвящено исследованию нейротрофических и ростовых факторов, маркеров апоптоза (Голосная Г. С. с соавт., 2005, 2010, 2016; Моргун А.В. с соавт., 2013; Захарова Л. Н. с соавт., 2016;). Однако нормативных значений для здоровых доношенных новорожденных детей до настоящего времени не существует.

В Крымском регионе недостаточно изучены антропометрические и морфометрические данные новорожденных детей, нет региональных стандартов ФР, а для нейротрофических факторов отсутствуют нормативные значения, касающиеся здоровых доношенных новорожденных детей, что определяет актуальность и практическое значение научной работы.

Цель исследования:

Разработка и внедрение региональных стандартов для доношенных новорожденных Республики Крым на основе изучения состояния адаптивного потенциала физического развития и нейротрофических факторов.

Задачи исследования:

1. Установить значения основных антропометрических показателей физического развития доношенных новорожденных детей Республики Крым и выявить взаимосвязь между ними в зависимости от гестационного возраста, пола и национальности.

2. Изучить влияние на физическое развитие новорожденного возраста, массы тела и роста матери.

3. Оценить антропометрические показатели новорожденных детей Республики Крым по международным стандартам INTERGROWTH-21st с выявлением региональных особенностей физического развития и целесообразности использования международных стандартов INTERGROWTH-21st.

4. Разработать стандарты оценки антропометрических показателей физического развития новорожденных детей с учетом региональных особенностей и адаптивного потенциала.

5. Исследовать содержание нейротрофических факторов в пуповинной крови доношенных новорожденных в соотношении с показателями физического развития и разработать их нормативные значения.

Научная новизна исследования

Впервые у доношенных новорожденных Республики Крым определен характер морфометрических показателей в зависимости от ряда факторов: гестационного возраста, гендерной и национальной принадлежностей ребенка, а также от возраста, массы тела и роста матери.

Впервые исследовано содержание нейротрофических факторов в пуповинной крови у здоровых доношенных новорожденных и разработаны их нормативные значения.

Впервые разработаны и внедрены региональные стандарты физического развития для доношенных новорожденных Республики Крым.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы позволяют оптимизировать оценку физического развития доношенных новорожденных детей Республики Крым, используя региональные особенности физического развития новорожденных и применяя «Региональный стандарт физического развития новорожденных Республики Крым». Установленные в процессе работы уровни ряда нейротрофических факторов (BDNF, CNTF, VEGF, TNFRSF10B, ALCAM) в пуповинной крови новорожденных следует рассматривать как нормативные значения.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена на кафедре педиатрии, физиотерапии и курортологии ФПМКВК и ДПО (заведующий - доктор медицинских наук, профессор Н.Н. Каладзе; тема научно-исследовательской работы кафедры: «Эффективность лечения распространенных заболеваний у детей и взрослых на различных этапах реабилитации», номер государственной регистрации АААА-А18-118031590045-1 от 01.01.2018) Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» и на базе ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом №1» (главный врач - кандидат медицинских наук Д.А. Беглицэ).

В исследовании принимали участие 1380 доношенных новорожденных детей и 1377 матерей, постоянно проживающие в Крымском регионе. Исследование проводилось на базе ГБУЗ РК «СКРД №1». Было проведено клиническое и лабораторное обследование в родильном зале в первые два часа после родов у 80 доношенных новорожденных, включающее: осмотр, антропометрические измерения [масса тела (МТ), длина тела (ДТ), окружность головы (ОГ), окружность грудной клетки (ОГК)], забор пуповинной крови для определения нейротрофических факторов (BDNF, CNTF, VEGF, «рецептор смерти» – DR5 и ALCAM). Проведен ретроспективный анализ медицинской документации у 1380 доношенных новорожденных и 1377 матерей [«Истории родов» (форма № 096/у), «Истории развития новорожденного» (форма № 097/у)]. Лабораторное исследование выполнялось методом иммуноферментного анализа на базе Центра коллективного пользования «Молекулярная биология» Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского». Полученные результаты были обработаны с помощью современных пакетов программ статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Антропометрические показатели доношенного новорожденного ребенка имеют определенные возрастные и половые особенности.

2. Соматометрические параметры новорожденного зависят от матери: ее массы тела и роста.

3. Использование в Республике Крым «Регионального стандарта физического развития новорожденных Республики Крым»: оценка антропометрических показателей новорожденных детей по региональным стандартам более целесообразна, чем оценка по международным стандартам INTERGROWTH-21st.

4. Показатели нейротрофических факторов в пуповинной крови доношенных новорожденных взаимосвязаны между собой и с показателями физического развития, их нормативные интервалы не зависят от пола новорожденного.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия. Диссертация является частью плановой научно-исследовательской работы кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии ФПМКВК и ДПО Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» «Эффективность лечения распространенных заболеваний у детей и взрослых на разных этапах реабилитации». Номер государственной регистрации – АААА-А18-118031590045-1 от 01.01.2018.

Научная работа проведена в соответствии с международными морально-этическими нормами и положениями Хельсинкской декларации и соответствует законодательству РФ, одобрена Комитетом по этике научных исследований Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол №13 от 14 сентября 2017 года).

Основные результаты проведенного диссертационного исследования доложены на I научной конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых «Дни науки в КФУ им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь, 2015 г.); 87 международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (г. Симферополь, 2015 г.); VI международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения», (г. Санкт-Петербург, 2015 г.); Дне науки. Ежегодных научных чтениях (г. Евпатория 2016, 2017, 2018, 2022 гг.); XX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье» (г. Санкт-Петербург, 2017 г.); 90 международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины», (г. Симферополь, 2018 г.); IV научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых «Дни науки в КФУ им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь, 2018 г.); Ежегодных Научных чтениях врачей Евпаторийского курорта «ACTA EURATORICA» XXXV и XXXVI (г. Евпатория, 2022, 2023 гг.); IX междисциплинарном медицинском форуме

«Здравоохранение Севастополя» (г. Севастополь, 2023 г.).

Результаты исследования внедрены в практическую лечебную работу ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом №1», ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница», в учебный процесс на кафедре педиатрии, физиотерапии и курортологии ФПМКВК и ДПО и на кафедре педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Материалы диссертации изложены в 14 научных работах, из них 7 статей – в научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации.

Личный вклад автора

Диссертантом выбрано направление исследования, проведен анализ литературы, определены цели и задачи работы, выполнены антропометрические измерения новорожденных и родильниц, изучены истории родов и карты новорожденных для ретроспективного анализа, произведен забор пуповинной крови для исследования, обобщены, проанализированы и статистически обработаны полученные результаты, написаны главы диссертации, сформулированы выводы.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 278 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 4 глав собственных исследований, заключения и списка литературы. Работа иллюстрирована 138 таблицами, 87 графиками. Список литературы включает 277 источников, из них 209 кириллицей и 68 латиницей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В процессе исследования обследовано 1380 доношенных новорожденных и 1377 матерей, постоянно проживающих в РК. Было проведено клиническое и лабораторное обследование в родильном зале в первые два часа после родов у 80 доношенных новорожденных, включающее: осмотр, антропометрическое измерение (МТ, ДТ, ОГ, ОГК), забор пуповинной крови для определения нейротрофических факторов (BDNF, CNTF, VEGF, «Рецептор смерти» – DR5 и ALCAM). Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации у 1380 доношенных новорожденных и 1377 матерей [«История родов» (форма № 096/у), «История развития новорожденного» (форма № 097/у)].

Критерии включения в исследование: доношенные новорожденные дети крымского региона с диагнозом при рождении: практически здоровый ребенок с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов; пренатальное обследование плода не выявило патологии.

Критерии исключения: региональная принадлежность, отличная от крымской; гестационный возраст менее 37,0 недель и более 41 недели 6 дней; наличие врожденных пороков развития; оценка по шкале Апгар ниже 8 баллов на

1 и 5 минуте; вредные привычки у матери; обострение хронической или наличие острой патологии во время беременности.

О матерях была получена следующая информация: возраст, масса тела, рост, генитальная и экстрагенитальная патология в анамнезе.

Группы для исследования сформированы следующим образом:

1 группа – 1300 новорожденных детей и 1300 матерей.

2 группа – 80 новорожденных детей, из них 3 двойни, и 77 матерей.

В 1 группе была проведена оценка и анализ антропометрических характеристик новорожденных в зависимости от гестационного возраста, гендерной и национальной принадлежности новорожденного, возраста, массы тела и роста матери. Проведено сравнение с международными стандартами и разработаны региональные стандарты.

В исследовании русские и украинцы рассмотрены в одной группе, как восточные славяне - 772 (59,38%) ребенка. Вторая группа представлена крымскими татарами - 388 (29,85%) новорожденных. Также была выделена отдельная группа новорожденных от смешанных браков восточных славян с крымскими татарами (далее – смешанных браков) – 140 (10,77%) детей.

На основе 2 группы была осуществлена проверка разработанного Регионального стандарта физического развития новорожденных РК методом кросс-валидации и определено количественное содержание BDNF, CNTF, VEGF, ALCAM и DR5 (TNFRSF10B) в 80 образцах пуповинной крови новорожденных Крымского региона на оборудовании ЦКП «Молекулярная биология» ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского».

Все статистические расчеты проводились в программе Statistica 10.0. Были рассчитаны основные статистические характеристики – средняя арифметическая величина (M), среднее квадратическое отклонение (δ), стандартная ошибка (m), медиана (Me). Эмпирические распределения данных были испытаны на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро-Уилка, Андерсона-Дарлинга, Крамера-фон Мизеса, Лиллиефорса и Шапиро-Франца. Ввиду отсутствия нормального распределения для большинства показателей новорожденных и их матерей, сравнительный анализ проводился непараметрическими методами. Deskриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для ненормально распределенных числовых данных, процент (нижняя граница 95% ДИ; верхняя граница 95% ДИ) для категориальных данных с вычислением границ доверительных интервалов (ДИ) по формуле Вильсона.

Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни и одновыборочный критерий Уилкоксона, производился расчет смещения распределений с построением 95% ДИ для смещения. Для статистической проверки гипотез о равенстве распределений категориальных показателей использовался критерий Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась при $p < 0,05$.

Оценку тесноты связи проверяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Качественную характеристику тесноты связи коэффициента ранговой корреляции оценивали по шкале Чеддока.

При создании стандартов антропометрических показателей новорожденных мальчиков и девочек РК были разработаны математические модели для центильных (3%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%, 97%) и сигмальных значений ($0; \pm 1\delta; \pm 2\delta; \pm 3\delta$) значений с учетом срока гестации для показателей МТ, ДТ, ОГ, ОГК и отношения массы/длины. Для оптимизации использовались логарифмические функции. Мерой качества математической модели является величина достоверности аппроксимации R^2 . $R^2 = [0, 1]$ – число, которое отражает близость значения линии тренда к фактическим данным. Чем ближе к 1 величина этого показателя, тем достовернее модель. Оценка модели была проведена методом кросс-валидации по данным дополнительной выборки.

Интервалы для нормативных значений уровня нейротрофических факторов, ввиду отсутствия нормального распределения, рассчитывались в виде 2,5–97,5%.

Были определены значения основных антропометрических показателей ФР (МТ, ДТ, ОГ, ОГК) доношенных новорожденных детей РК в зависимости от пола ребенка (Таблица 1).

Таблица 1 Характеристика антропометрических показателей доношенных новорожденных Республики Крым в зависимости от пола

Антропометрические показатели	Пол	N	$M \pm \delta$	$Me [25\%, 75\%]$
Масса тела	м	640	$3523,62 \pm 426,86^{1***}$	$3500 [3230; 3800]^{2***}$
	д	660	$3368,73 \pm 417,99$	$3370 [3050; 3655]$
Длина тела	м	640	$51,54 \pm 1,82^{1***}$	$52 [50; 53]^{2***}$
	д	660	$50,85 \pm 1,80$	$51 [50; 52]$
Окружность головы	м	640	$35,35 \pm 1,21^{1***}$	$35 [35; 36]^{2***}$
	д	660	$34,72 \pm 1,22$	$35 [34; 35]$
Окружность грудной клетки	м	640	$34,49 \pm 1,55^{1***}$	$34 [33; 35]^{2***}$
	д	660	$33,98 \pm 1,55$	$34 [33; 35]$

Примечания:

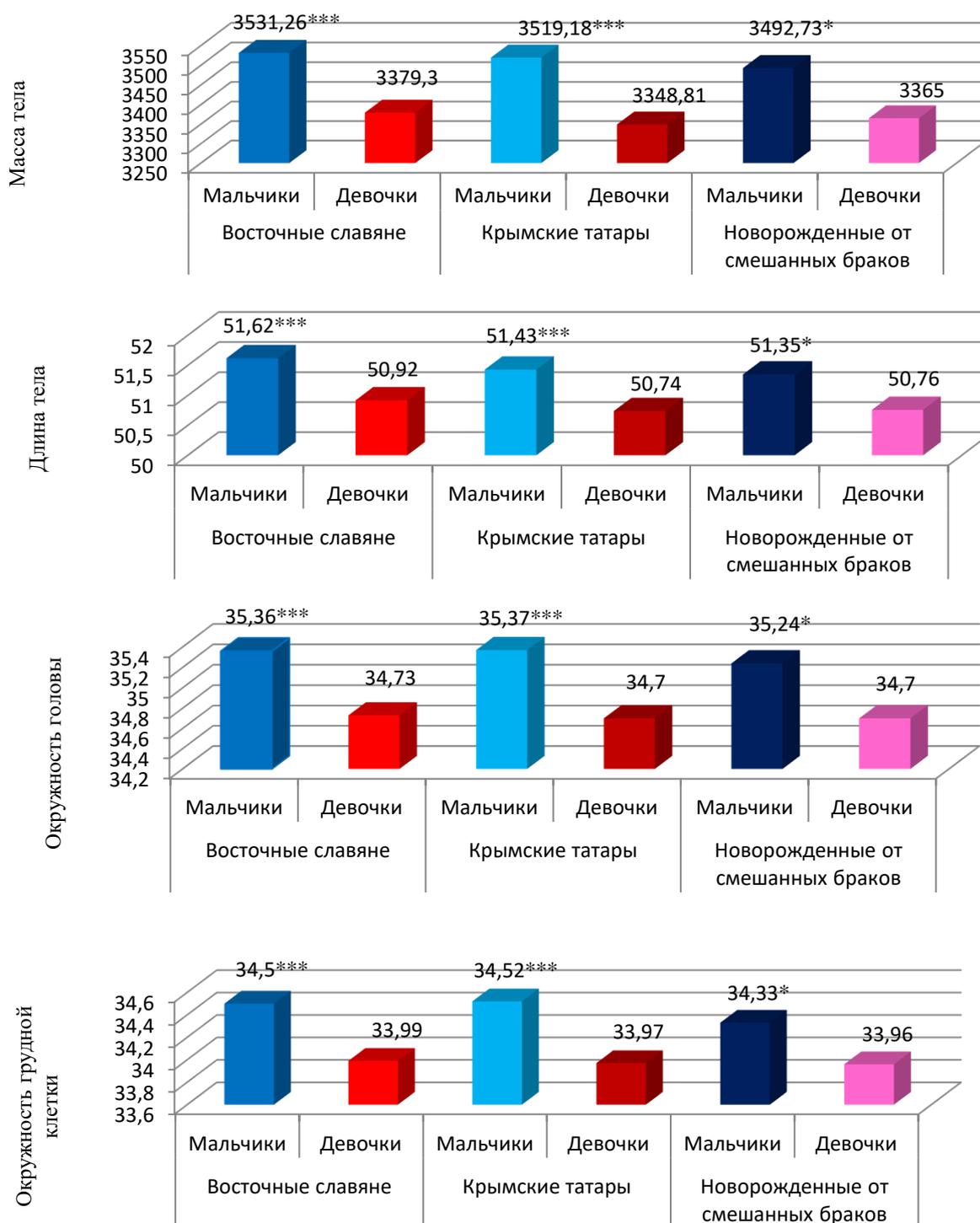
1 – вероятность различий по t-критерию Стьюдента между группой мальчиков и девочек,

2 – вероятность различий по U-критерию Уитни между группой мальчиков и девочек;

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Установленные антропометрические характеристики мальчиков достоверно больше ($p < 0,001$) антропометрических характеристик девочек.

Рассчитаны значения основных антропометрических показателей ФР (МТ, ДТ, ОГ, ОГК) доношенных новорожденных детей РК в зависимости от пола и национальности (Рисунок 1).



Примечание: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$

Рисунок 1 - Характеристика антропометрических показателей доношенных новорожденных Республики Крым в зависимости от пола и национальности

При анализе и оценке основных антропометрических показателей новорожденных РК в зависимости от принадлежности к группам сравнения, характеризующими национальный состав региона, выявлено отсутствие достоверных отличий между восточными славянами, крымскими татарами и новорожденными от смешанных браков ($p > 0,05$).

Рассчитаны средние значения МТ, ДТ, ОГ и ОГК доношенных новорожденных РК в зависимости от срока гестации. Их анализ и оценка показали зависимость, отражающую динамику развития новорожденного - с увеличением срока гестации достоверно увеличивались ($p < 0,05$) и антропометрические показатели новорожденных.

Были определены значения основных антропометрических показателей (МТ, ДТ, ОГ, ОГК) доношенных новорожденных РК в зависимости от возраста матери, МТ и роста матери.

Анализ и оценка основных антропометрических показателей новорожденных РК в зависимости от возраста матери, показал отсутствие достоверных зависимостей ($p > 0,05$).

Анализ влияния МТ и роста матерей на антропометрические характеристики новорожденных показал, что МТ, ДТ, ОГ и ОГК новорожденных мальчиков и девочек достоверно увеличивалась ($p < 0,05$) с увеличением МТ и роста матерей.

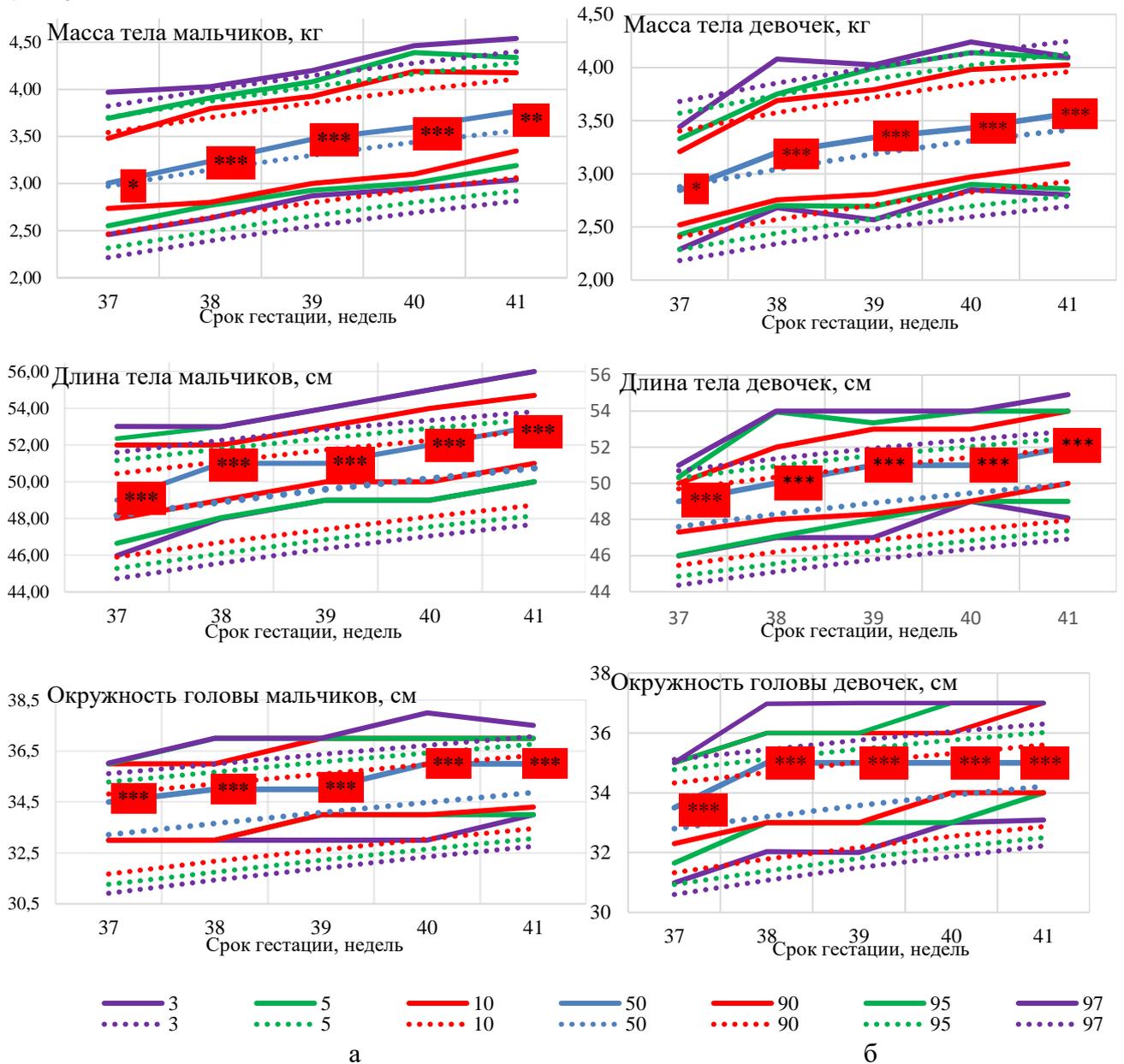
Оценка полученных антропометрических показателей новорожденных детей РК проводилась центильным и сигмальным (Z-score) методами по международным таблицам INTERGROWTH-21st.

Проведенное исследование антропометрических показателей новорожденных РК по международным центильным и сигмальным таблицам INTERGROWTH-21st позволило определить числовые и процентные отклонения значений антропометрических показателей новорожденных РК. Анализ результатов показал, что значения антропометрических показателей новорожденных РК смещены в сторону более высоких оценок. Наблюдающаяся асимметрия результатов с преобладанием более высоких градаций антропометрических показателей указывала на несоответствие международных стандартов INTERGROWTH-21st региональным особенностям показателей новорожденных РК.

Асимметрия ярко выражена для показателей МТ – 16%, ДТ – 41% и ОГ – 51% у мальчиков и показателей МТ – 11%, ДТ – 45% и ОГ – 30% у девочек. Исключение составляла незначительная асимметрия отношения масса/длина - 7% у мальчиков и 2% у девочек.

При сравнении центильных и сигмальных международных стандартов INTERGROWTH-21st с антропометрическими показателями доношенных новорожденных РК анализ центильных результатов у мальчиков показал: в медианные значения 50% по международным стандартам INTERGROWTH-21st по МТ попали только 33% новорожденных, асимметрия по медианному значению составила 17%; по ДТ – 12%, асимметрия – 38%; ОГ - 9%, асимметрия – 41%. Результаты, полученные у девочек: в медианные значения 50% по международным стандартам INTERGROWTH-21st по МТ попали только 37% новорожденных, асимметрия по медианному значению составила 13%; по ДТ – 14%, асимметрия – 36%; ОГ - 17%, асимметрия – 33%. Сравнение результатов значений ОГК как у мальчиков так и у девочек не проводилось, т.к. международными стандартами INTERGROWTH-21st не предусмотрен анализ и оценка данного показателя, но отечественная практика педиатрии широко использует данный показатель.

Центильные значения во всех коридорах для показателей новорожденных РК достоверно выше ($p < 0,05$), чем в международных стандартах INTERGROWTH-21st (Рисунок 2).



Примечание. Сплошными линиями показаны кривые зависимости для новорожденных Республики Крым от срока гестации (в неделях). Пунктирными линиями показаны центильные кривые (в %) согласно стандартам INTERGROWTH-21st; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Рисунок 2 - Сравнение международных центильных стандартов INTERGROWTH-21st с антропометрическими показателями новорожденных мальчиков (а) и девочек (б) Республики Крым по массе, длине тела и окружности головы.

Анализ результатов сравнения сигмальным методом совпадает с результатами, полученными центильным методом, кроме значения отношения массы/длины, где уровень асимметрии выше по сравнению с рассчитанным

центильным методом. Значения антропометрических характеристик для сигм -3δ , -2δ , -1δ , δ , $+1\delta$, $+2\delta$, $+3\delta$ достоверно выше ($p < 0,05$) у новорожденных РК по сравнению с международными стандартами INTERGROWTH-21st.

Таким образом, применение международных центильных и сигмальных стандартов INTERGROWTH-21st для МТ, ДТ, ОГ и отношения массы/длины доношенных новорожденных мальчиков и девочек в РК должно быть скорректировано на основе полученных данных, а для ОГК требуется разработка новых стандартов.

Были разработаны собственные стандарты ФР доношенных новорожденных РК для оценки антропометрических характеристик (МТ, ДТ, ОГ, ОГК, отношения масса/длина).

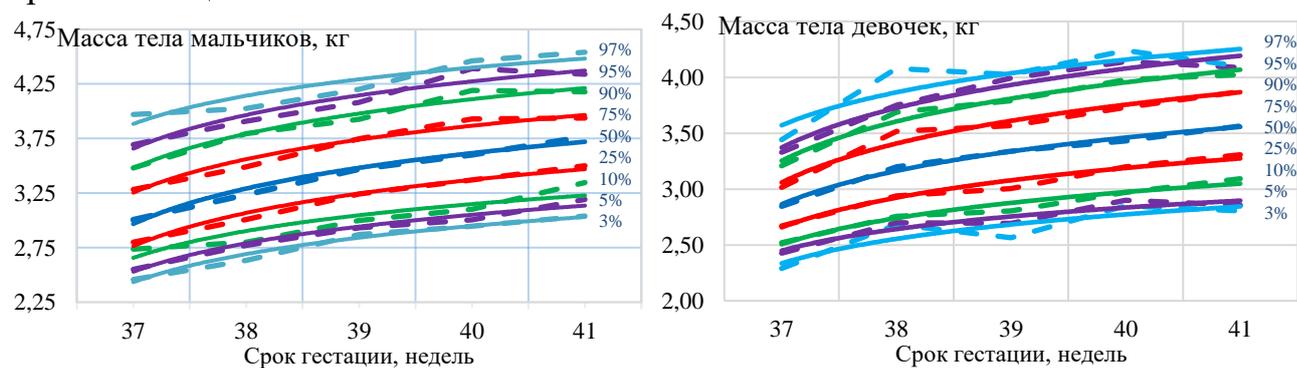
Разработка региональных стандартов антропометрических показателей доношенных новорожденных в зависимости от сроков гестации для РК предполагала:

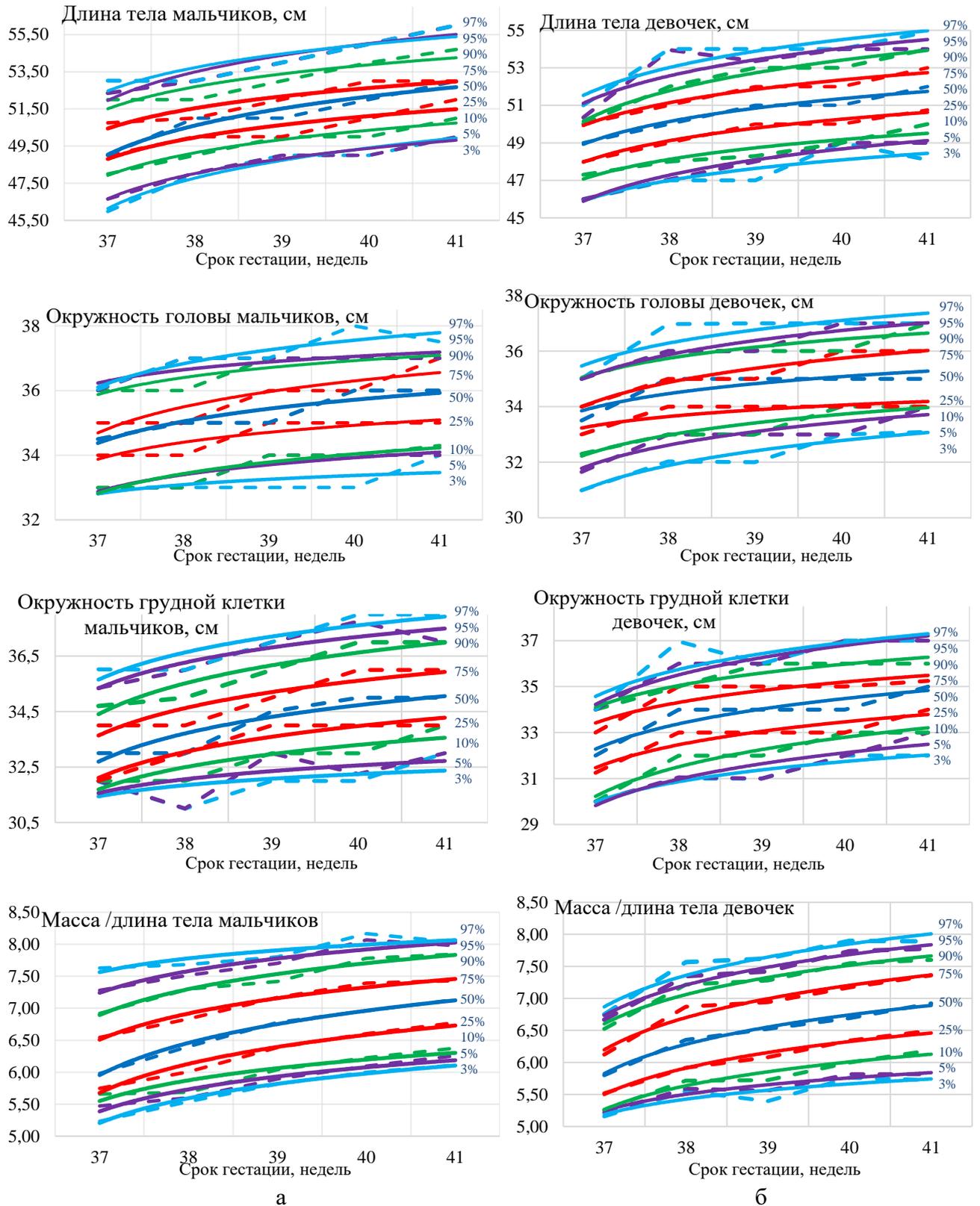
- расчет значений в таблицах на основе региональных математических моделей центильных и z-значений показателей относительно срока гестации в днях в диапазоне 37 – 41 неделя;
- визуализации результатов расчетов по моделям в виде центильных и z-score кривых для РК.

Для создания стандартов ФР новорожденных мальчиков и девочек РК предложены математические модели для центильных (3%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%, 97%) и сигмальных (0 ; $\pm 1\delta$; $\pm 2\delta$; $\pm 3\delta$) значений в зависимости от срока гестации, касающиеся показателей МТ, ДТ, ОГ, ОГК и отношения массы/длины. Для оптимизации использовались логарифмические функции. Мерой качества математической модели является величина достоверности аппроксимации R^2 . $R^2 = [0, 1]$ – число, которое отражает близость значения линии тренда к фактическим данным. Чем ближе к 1 величина этого показателя, тем достовернее модель.

На основе разработанных моделей были построены центильные и сигмальные кривые «РСФРН РК» для оценки МТ, ДТ, ОГ, ОГК и отношения массы/длины новорожденных мальчиков и девочек в зависимости от срока гестации

На рисунке 3 показано соответствие аппроксимации модели фактическим значениям антропометрических показателей мальчиков и девочек в зависимости от срока гестации.





Примечание. Пунктирными линиями показаны кривые зависимости антропометрических показателей новорожденных Республики Крым. Сплошными линиями показаны центильные кривые антропометрических показателей новорожденных по РСФРН РК

Рисунок 3 - Соответствие аппроксимации модели РСФРН РК фактическим значениям антропометрических показателей мальчиков и девочек в зависимости от срока гестации

Результаты сравнения МТ, ДТ, ОГ, ОГК и отношения массы/длины новорожденных мальчиков и девочек РСФРН РК и фактических значений для РК показывают высокую степень близости кривых модели РСФРН РК к зависимостям для значений центилей от сроков гестации (Рисунок 3).

Аналогичное сравнение было проведено и при оценке антропометрических показателей новорожденных в зависимости от срока гестации для сигмальных значений. Соответствие аппроксимации модели фактическим значениям МТ, ДТ, ОГ, ОГК и отношения массы/длины мальчиков и девочек показывает высокую степень близости кривых модели РСФРН РК к зависимостям для значений сигмы (δ) от сроков гестации.

Комплекс математических кривых, полученных центильным и сигмальным методом, вошел в стандарт «Региональный стандарт физического развития новорожденных Республики Крым», сокращенное название «РСФРН РК».

РСФРН РК включает в себя центильные таблицы и центильные графики, а также сигмальные таблицы и сигмальные графики (Z-score таблицы и Z-score графики) для оценки МТ, ДТ, ОГ, ОГК и соотношения масса/длина новорожденных РК.

Для анализа качества модели были проведены оценки антропометрических показателей ФР новорожденных мальчиков и девочек центильным и сигмальным методами по региональным стандартам РСФРН РК. Результаты оценки сравнивались с оценками, полученными при использовании центильных и сигмальных таблиц INTERGROWTH-21st. Результаты оценки антропометрических показателей ФР новорожденных по региональным стандартам РСФРН РК показывает распределение показателей новорожденных по центильным и сигмальным интервалам близкое к нормальному. Наибольшее количество (более 50%) соответствуют средним значениям. Распределение по другим интервалам отражает симметричное снижение наполнения интервалов. Сравнение оценок, полученных по центильным и сигмальным таблицам INTERGROWTH-21st показывает, что РСФРН РК является более адекватной моделью для оценки показателей ФР новорожденных. Оценка качества модели РСФРН РК при анализе ФР новорожденных центильным методом предполагает соответствие распределения фактических значений основным центильным интервалам (диапазоны 10%-90%, 5%-95%, 3%-97%), оценке медианы и соответствующая отклонению значение и направление асимметрии. При оценке качества модели РСФРН РК для анализа ФР новорожденных сигмальным методом предполагается соответствие распределения фактических значений основным сигмальным интервалам (диапазоны $\pm 1\delta$, $\pm 2\delta$, $\pm 3\delta$), оценке смещения среднего значения. Показатели качества модели РСФРН РК говорят о правильном выборе функций для построения центильных и сигмальных кривых, которые позволяют получить точные оценки ФР новорожденных мальчиков и девочек с учетом региональных особенностей РК.

Была проведена оценка модели РСФРН РК методом кросс-валидации по данным дополнительной выборки. Кросс-валидация или перекрестная проверка является методом оценки аналитической модели и ее поведения на независимых

данных. При оценке модели, имеющиеся в наличии данные о новорожденных, были представлены основной выборкой 1300 новорожденных РК. Данные о 80 новорожденных сформировали независимую выборку для тестирования математической модели РСФРН РК. Результаты оценки антропометрических показателей ФР новорожденных тестовой выборки центильным и сигмальным методом по региональным стандартам РСФРН РК показывает распределение показателей новорожденных по центильным и сигмальным интервалам близкое к нормальному. Оценка качества модели РСФРН РК при анализе ФР новорожденных центильным методом предполагает соответствие распределения фактических значений основным интервалам (диапазоны 10%-90%, 5%-95%, 3%-97%), оценке медианы и соответствующая отклонению значение и направление асимметрии. При оценке качества модели РСФРН РК для анализа ФР новорожденных сигмальным методом предполагается соответствие распределения фактических значений основным интервалам (диапазоны $\pm 1\delta$, $\pm 2\delta$, $\pm 3\delta$), оценке смещения среднего. Показатели оценки модели РСФРН РК по тестовой выборке говорят о высоком качестве и точности модели для построения центильных и сигмальных кривых, которые позволяют получить точные оценки ФР новорожденных мальчиков и девочек центильным и сигмальным методом с учетом региональных особенностей РК.

Одним из аспектов адаптивного потенциала являются нейротрофические и ростовые факторы, маркеры апоптоза, основная роль которых заключается в регуляции роста, развития, дифференцировки, жизни и адаптации клеток различных тканей, а также в организации основных физиологических процессов.

Для характеристики адаптивного потенциала доношенных новорожденных РК были выбраны и определены уровни следующих факторов: BDNF, CNTF, VEGF, ALCAM, «Рецептор смерти» TNFRSF10B (DR5). Основной проблемой оценки нейротрофических факторов у новорожденных являлось отсутствие установленных норм для оценки состояния новорожденных.

В исследовании были проанализированы нейротрофические показатели в пуповинной крови 80 доношенных новорожденных детей РК. Изучены средние значения, равные BDNF- $3,98 \pm 3,03$ нг/мл, VEGF- $17,07 \pm 3,97$ нг/мл, CNTF- $387,14 \pm 117,69$ пг/мл, ALCAM- $17,04 \pm 6,56$ нг/мл, TNFRSF10B (DR5) - $1956,29 \pm 1029,89$ пг/мл.

Анализ и оценка нейротрофических факторов доношенных новорожденных РК (BDNF, VEGF, CNTF, ALCAM, TNFRSF10B) в зависимости от пола новорожденных указывал на отсутствие достоверных отличий между мальчиками и девочками ($p > 0,05$).

При проведении корреляционного анализа между исследуемыми нейротрофическими факторами, согласно шкале Чеддока, были установлены заметная прямая корреляционная связь между показателями CNTF и TNFRSF10B ($r = 0,60$, $p < 0,05$) и умеренная прямая корреляционная связь между показателями VEGF и CNTF ($r = 0,35$, $p < 0,05$), VEGF и ALCAM ($r = 0,38$, $p < 0,05$), VEGF и TNFRSF10B ($r = 0,47$, $p < 0,05$), CNTF и ALCAM ($r = 0,39$, $p < 0,05$), ALCAM и TNFRSF10B ($r = 0,40$, $p < 0,05$). Слабая корреляционная связь наблюдалась между

такими нейротрофическими факторами как BDNF и VEGF ($r=0,14$, $p<0,05$), BDNF и CNTF ($r=0,23$, $p<0,05$), BDNF и ALCAM ($r=0,23$, $p<0,05$), BDNF и TNFRSF10B ($r=0,29$, $p<0,05$). То есть слабая корреляционная связь наблюдалась только у BDNF с остальными исследуемыми нейротрофическими факторами. Таким образом, анализ и оценка взаимосвязи BDNF, VEGF, CNTF, ALCAM, TNFRSF10B новорожденных РК между собой указывает на достоверную прямую зависимость между нейротрофическими факторами. Это свидетельствует об однонаправленном диагностическом и прогностическом значении нейротрофических факторов в развитии новорожденных не зависимо от пола ребенка.

При проведении корреляционного анализа для установления зависимости параметров ФР новорожденных от нейротрофических факторов, согласно шкале Чеддока, была установлена слабая обратная корреляционная связь между МТ и ALCAM ($r=-0,12$, $p<0,05$), ДТ и CNTF ($r=-0,14$, $p<0,05$), ДТ и ALCAM ($r=-0,22$, $p<0,05$), ДТ и TNFRSF10B ($r=-0,10$, $p<0,05$), ОГ и ALCAM ($r=-0,11$, $p<0,05$), ОГ и TNFRSF10B ($r=-0,14$, $p<0,05$), ОГК и CNTF ($r=-0,11$, $p<0,05$), что позволяет сделать предположение: чем выше параметры ФР новорожденных, тем ниже содержание нейротрофических факторов в сыворотке пуповинной крови.

Были определены значения физиологической нормы для BDNF, VEGF, CNTF, ALCAM, TNFRSF10B (DR5) у здоровых доношенных новорожденных (Таблица 2).

Таблица 2 Значения интервалов для оценки нейротрофических факторов (BDNF, VEGF, CNTF, TNFRSF10B (DR5), ALCAM) доношенных новорожденных

Показатель	Нормативные значения		
	Мальчики	Девочки	Общие
BDNF, нг/мл	0,25-10,12	0,34-13,62	0,3-12,3
VEGF, нг/мл	11,3-27,3	8,4-25,2	9,3-26,3
CNTF, пг/мл	281,6-566,5	228,7-1014,8	247,9-720,2
ALCAM, нг/мл	9,5-38,6	7,8-42,5	8,6-40,0
TNFRSF10B (DR5), пг/мл	873,3-4018,6	586,0-5849,2	727,3-4199,8

Учитывая, что достоверных отличий средних значений исследуемых нейротрофических факторов (BDNF, VEGF, CNTF, ALCAM, TNFRSF10B) мальчиков от средних значений нейротрофических факторов девочек не зафиксировано ($p>0,05$), считаем целесообразным зафиксировать нормативные значения нейротрофических факторов (BDNF, VEGF, CNTF, ALCAM, TNFRSF10B) в пуповинной крови у здоровых доношенных новорожденных общими, как для мальчиков, так и для девочек (Таблица 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты диссертационного исследования позволили выявить региональные особенности антропометрических показателей новорожденных детей Республики Крым и разработать региональные стандарты на основе изучения состояния адаптивного потенциала физического развития и нейротрофических факторов, что дало возможность сформулировать следующие выводы и рекомендации:

Выводы

1. Проведенный анализ антропометрических показателей новорожденных (масса и длина тела, окружность головы и окружность грудной клетки) в зависимости от гестационного возраста, указывает на взаимосвязь, отражающую динамику развития новорожденного: с увеличением срока гестации достоверно ($p < 0,05$) увеличиваются антропометрические показатели новорожденных. Антропометрические показатели новорожденных мальчиков достоверно больше ($p < 0,001$) антропометрических характеристик новорожденных девочек. Выявлено отсутствие достоверных ($p > 0,05$) отличий у новорожденных в зависимости от национальной принадлежности (между восточными славянами, крымскими татарами и новорожденными от смешанных браков).

2. Установлено, что масса тела, длина тела, окружность головы и окружность грудной клетки новорожденного достоверно ($p < 0,05$) зависели от массы и роста матери: с увеличением ее массы тела и роста увеличиваются антропометрические показатели новорожденного ($p < 0,05$); зависимость физического развития новорожденного от возраста матери не обнаружена ($p > 0,05$).

3. Результаты оценки антропометрических показателей новорожденных мальчиков и девочек Республики Крым в зависимости от срока гестации и сравнение их с международными центильными и сигмальными стандартами INTERGROWTH-21st показали, что их значения во всех коридорах для массы тела, длины тела, окружности головы новорожденных Республики Крым достоверно ($p < 0,05$) выше, чем стандарты INTERGROWTH-21st.

4. Разработаны стандарты физического развития доношенных новорожденных детей Республики Крым, предназначенные для оценки антропометрических характеристик (масса тела, длина тела, окружность головы, окружность грудной клетки, масса/длина). Проведенная их практическая апробация говорит о высоком качестве и точности данных стандартов.

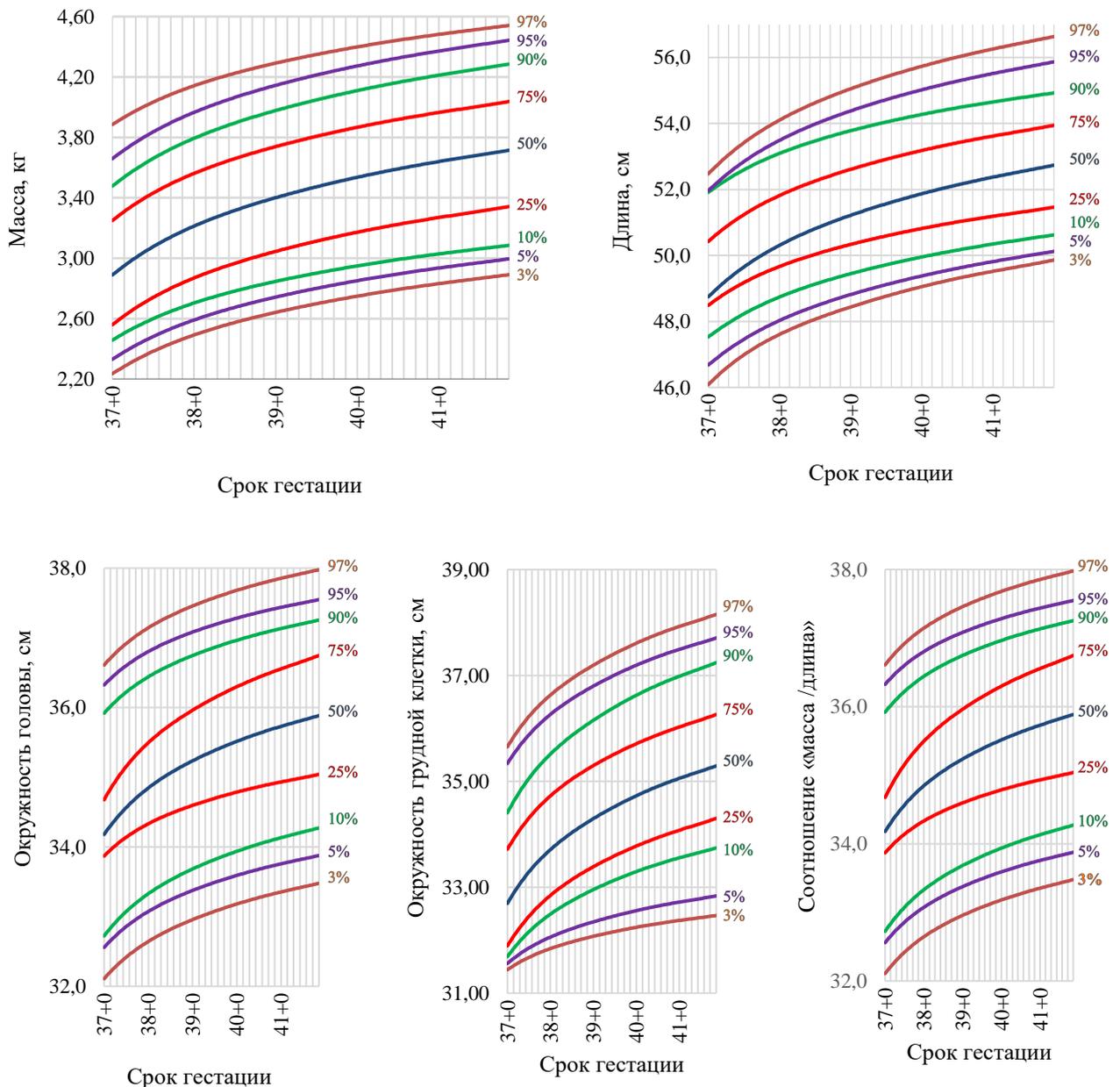
5. Установлены нормативные значения уровней нейротрофических факторов в пуповинной крови здоровых доношенных новорожденных: BDNF, равное 0,3-12,3 нг/мл, VEGF - 9,3-26,3 нг/мл, CNTF - 247,9-720,2 пг/мл, ALCAM - 8,6-40,0 нг/мл, TNFRSF10B (DR5) - 727,3-4199,8 пг/мл, которые не зависят от пола новорожденных ($p > 0,05$) и имеют достоверные взаимные корреляционные связи между собой (от $r = 0,14$ до $r = 0,60$, $p < 0,05$) и с показателями физического развития (от $r = 0,10$ до $r = 0,22$, $p < 0,05$).

Рекомендации

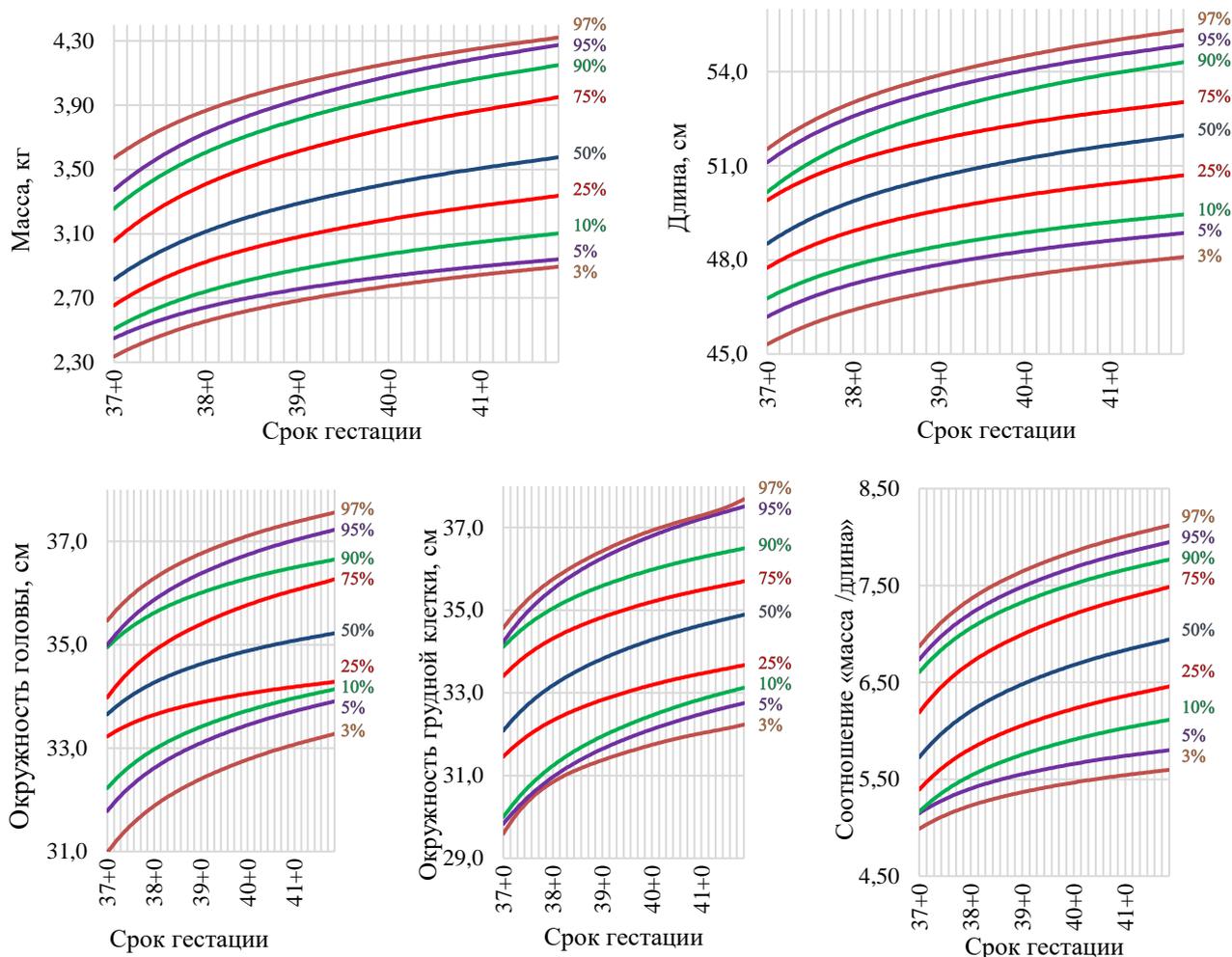
1. Для оценки физического развития доношенных новорожденных детей Республики Крым целесообразно использование «Регионального стандарта физического развития новорожденных Республики Крым» («РСФРН РК»), включающего в себя центильные таблицы и центильные графики, а также сигмальные таблицы и сигмальные графики (Z-score таблицы и Z-score графики) для оценки массы тела, длины тела, окружности головы, окружности грудной клетки и соотношения масса/длина новорожденных Республики Крым.

«Региональный стандарт физического развития новорожденных Республики Крым» («РСФРН РК»)

Центильные кривые для мальчиков



Центильные кривые для девочек



2. Для повышения эффективности обследования новорожденных детей является актуальным использование разработанных нормативных интервалов для оценки значений нейротрофических факторов (BDNF - 1,7-5,1 нг/мл, VEGF - 14,5-19,7 нг/мл, CNTF - 317-413 пг/мл, ALCAM - 13-19,8 нг/мл, TNFRSF10B (DR5) - 1137-2555 пг/мл) у здоровых доношенных новорожденных.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Учитывая, что проведенное исследование позволило указать на нецелесообразность использования международных стандартов оценки физического развития доношенных новорожденных на территории Республики Крым и разработать новые региональные стандарты физического развития, достаточно актуальным является проведение подобного исследования и разработка региональных стандартов для оценки физического развития недоношенных новорожденных и детей от 0 до 17 лет.

Также целесообразно разработать нормативные интервалы для оценки значений нейротрофических факторов (BDNF, VEGF, CNTF, ALCAM, TNFRSF10B) у здоровых детей раннего возраста, т.к. в изученных литературных источниках нормативные значения для здоровых детей не закреплены.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Адаптивный потенциал и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) у доношенных новорожденных / А. И. Балакчина, Н. Н. Каладзе, А. И. Гордиенко, Н. В. Химич // **Вестник физиотерапии и курортологии.** – 2022. – Т. 28, N 3. – С.40–45.
2. Балакчина, А. И. Анализ изучения физического развития детей Крыма / А. И. Балакчина, Н. Н. Каладзе // **Вестник физиотерапии и курортологии.** – 2022. – Т. 28, N4. – С. 43–46.
3. Балакчина, А. И. Гендерные и региональные особенности физического развития доношенных новорожденных Республики Крым / А. И. Балакчина, Н. Н. Каладзе // **Таврический медико-биологический вестник.** – 2022. – Т. 25, N 3. – С.19–26
4. Балакчина, А. И. Оценка физического развития здоровых доношенных новорожденных Республики Крым по центильным стандартам INTERGROWTH-21st / А. И. Балакчина, Н. Н. Каладзе // **Медицинский вестник Юга России.** – 2023. – Т. 14, N1. – С.43–49.
5. Балакчина, А. И. Региональные особенности возраста матерей и антропометрических характеристик новорожденных детей Республики Крым / А. И. Балакчина, Н. Н. Каладзе, Н. В. Лагунова // **Мать и Дитя в Кузбассе.** – 2022. – Т. 23, N 3. – С.86–92.
6. Балакчина, А. И. Сравнительный анализ окружности головы и грудной клетки доношенных новорожденных Республики Крым и некоторых других регионов Российской Федерации / А. И. Балакчина, Н. Н. Каладзе // **Таврический медико-биологический вестник.** – 2023. – Т. 26, N 1. – С. 5–11.
7. Каладзе, Н. Н. Антропометрические показатели доношенных новорожденных Республики Крым / Н. Н. Каладзе, А. И. Балакчина // **Мать и Дитя в Кузбассе.** –2022. – N4 (91). – С. 102–106.
8. Балакчина, А. И. Физическое развитие доношенных новорожденных Республики Крым / А. И. Балакчина, Н. Н. Каладзе // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2022. – Т. 67, N 4. – С. 171.
9. Балакчина, А. И. Адаптивная норма по массо-ростовым показателям для новорожденных детей крымской популяции на современном этапе /А. И. Балакчина, Т. В. Кобец // **Материалы I научной конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых «Дни науки КФУ им. В. И. Вернадского».** – Симферополь, 2015. – С. 40.
10. Балакчина, А. И. Адаптивный потенциал здоровых новорожденных детей / А. И. Балакчина // **XX Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье».** – 2017. – N 20. – С. 65–66.
11. Балакчина, А. И. Антропометрические характеристики здоровых новорожденных детей и их адаптация /А. И. Балакчина // **Материалы VI международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения».** – Симферополь, 2015. – С. 289.

12. Балакчина, А. И. Клинические особенности больных и здоровых новорожденных детей /А. И. Балакчина, Т. В. Кобец // Материалы 87 международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины». – Симферополь, 2015. – С. 197.

13. Балакчина, А. И. Физическое развитие и адаптивный потенциал здоровых новорожденных детей Республики Крым / А. И. Балакчина // Материалы 90-й Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины», посвященной 100-летию медицинского образования в Крыму – Симферополь, 2018. – С. 408.

14. Балакчина, А. И. Физическое развитие и адаптивный потенциал здоровых новорожденных детей Крымского региона / А. И. Балакчина // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Наука и социум». – Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Сибирский институт практической психологии, педагогики и социальной работы». – 2018. – N7-2. – С. 4–6.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

РФ	- Российская Федерация
РК	- Республика Крым
ФР	- физическое развитие
МТ	- масса тела
ДТ	- длина тела
ОГ	- окружность головы
ОГК	- окружность грудной клетки
ВОЗ	- всемирная организация здравоохранения
СГ	- срок гестации
ГВ	- гестационный возраст
BDNF	- нейротрофический фактор головного мозга
CNTF	- цилиарный нейротрофический фактор
VEGF	- васкулоэндотелиальный фактор роста
ALCAM (CD166)	- активированная молекула лейкоцитарной клеточной адгезии
TNFRSF10B (DR5 или TRAIL-R2)	- «Рецептор смерти»