О.В. Лебедева¹, Т.А. Чикина²

- ¹ Астраханская государственная медицинская академия, Российская Федерация
- 2 Клинический родильный дом, Астрахань, Российская Федерация

Факторы риска ранней неонатальной смертности у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Контактная информация:

Лебедева Оксана Вячеславовна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной педиатрии с курсом постдипломного образования Астраханской государственной медицинской академии

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, **тел.:** +7 (8512) 33-14-20, **e-mail:** lebedevadoc@gmail.com

Статья поступила: 21.02.2014 г., принята к печати: 26.12.2014 г.

Цель исследования: оценить связь перинатальных факторов с ранней неонатальной смертностью у новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Методы: проведен статистический анализ 17 перинатальных факторов у 28 новорожденных с ЭНМТ сроком гестации 23-27 нед и 18 новорожденных с ОНМТ сроком гестации 28-32 нед, умерших в первые 7 сут жизни. Группой сравнения стали 25 новорожденных с ЭНМТ и 56 детей с ОНМТ сроком гестации 25–27 и 28–32 нед, соответственно, пережившие ранний неонатальный период. Наличие связи факторов риска с ранней неонатальной смертностью оценивали при помощи многофакторного логистического регрессионного анализа. Критический уровень ошибки р принимали равным 0,05. Результаты: у новорожденных с ОНМТ повышенный риск ранней неонатальной смертности был связан со сроком гестации (ОШ 4,40, 95% ДИ 1,56-11,71; р = 0,002) и экстренной операцией кесарева сечения (ОКС) (ОШ 7,48, 95% ДИ 1,28-43,74; р = 0,008). Увеличивали шанс на выживание вагинальные роды (ОШ 0,12, 95% ДИ 0,01-0,86; р = 0,032). У новорожденных с ЭНМТ факторами повышенного риска ранней неонатальной смертности стали гестационный возраст (ОШ 2,86, 95% ДИ 1,06-7,73; р = 0,038), оценка по шкале Апгар на 5-й мин (ОШ 1,91, 95% ДИ 0,99-3,69; p = 0.050) и наличие хориоамнионита (ОШ 5,45, 95% ДИ 1,0-29,53; p = 0.048). Увеличивала шансы на выживание плановая ОКС (ОШ 0,02, 95% ДИ 0,001–0,44; р = 0,048). Заключение. Обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что помимо гестационного возраста риск ранней неонатальной смертности у новорожденных с ОНМТ увеличивает экстренная ОКС, с ЭНМТ — низкая оценка по шкале Апгар на 5-й мин и наличие хориоамнионита у матери. Вагинальные роды у новорожденных с ОНМТ и плановая ОКС у детей с ЭНМТ повышают шансы на выживание.

Ключевые слова: новорожденные, смертность, факторы риска, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (6): 35-39)

O.V. Lebedeva¹, T.A. Chikina²

- ¹ Astrakhan State Medical Academy, Russian Federation
- ² Clinical Maternity Hospital, Astrakhan, Russian Federation

Risk Factors for the Early Neonatal Mortality in Newborns with Very Low and Extremely Low Birth Weight

Objective: Our aim was to assess the association of perinatal factors with the early neonatal mortality in newborns with very low (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW). **Methods:** The statistical data was carried out, that is analysis of 17 perinatal factors of 28 newborns with an ELBW with gestation of 23-27 weeks and 18 newborns with a VLBW with gestation of 28-32 weeks, who died in the first 7 days of life. The comparison group consisted of 25 newborns with an ELBW and 56 children with a VLBW with gestation of 25-27 and 28-32 weeks, respectively, who survived the early neonatal period. The association of risk factors with the early neonatal mortality was assessed by means of a multiple-factor logistic regression analysis. A critical p error level was set equal to 0.05. **Results:** In newborns with a VLBW the increased risk of the early neonatal mortality depended on a gestation term (08 + 0.05) CI 0.05 + 0.05. Results: In newborns with a VLBW the increased risk of the early neonatal mortality depended on a gestation term (08 + 0.05). Newborns with an ELBW had the following factors of the increased the survival chance (08 + 0.05). Newborns with an ELBW had the following factors of the increased risk of the early neonatal mortality: gestational age (08 + 0.05). Newborns with an ELBW had the following factors of the increased risk of the early neonatal mortality: gestational age (08 + 0.05). Newborns with an ELBW had the following factors of the increased risk of the early neonatal mortality: gestational age (08 + 0.05). On 0.05 + 0.05, 0.05 + 0.05

 $\textbf{\textit{Key words:}} \ newborns, \ mortality, \ risk \ factors, \ very \ low \ birth \ weight, \ extremely \ low \ birth \ weight.$

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (6): 35–39)

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в выхаживании глубоконедоношенных новорожденных, преждевременные роды и недоношенность остаются одной из главных причин неонатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. Известно, что помимо гестационного возраста жизнеспособность глубоконедоношенного новорожденного напрямую определяется постнатальным возрастом: максимальную летальность регистрируют в раннем неонатальном периоде, чаще в первые 72 ч жизни [3, 4]. Основными причинами смерти при этом являются тяжелые респираторные расстройства и несовместимые с жизнью внутрижелудочковые кровоизлияния в головной мозг [5]. Несомненно, что уровень оказания реанимационной помощи и проведения интенсивной терапии в первые минуты и часы жизни ребенка — главное условие его спасения [6-8]. Однако ответная реакция глубоконезрелого ребенка на медицинские манипуляции зависит от множества сопутствующих состояний и внешних причин. Находясь в относительно равных условиях, каждый новорожденный имеет свой «запас прочности», который определяется биологическими и генетическими факторами, особенностями течения перинатального периода [9]. По сравнению с родами, наступившими в срок, при преждевременном родоразрешении соматический и акушерско-гинекологический анамнез бывает крайне отягощен [8]. В настоящее время в литературе имеются различные данные о влиянии на заболеваемость и смертность глубоконедоношенных новорожденных преэклампсии и экстрагенитальной патологии у матери [2, 8], хориоамнионита [10-12] и способа родоразрешения [8, 13-15]. В связи с этим дальнейший анализ факторов риска неблагоприятного течения раннего неонатального периода может способствовать снижению частоты преждевременных родов, неонатальной заболеваемости и смертности.

Целью исследования было оценить связь перинатальных факторов с ранней неонатальной смертностью у новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела.

МЕТОДЫ

План (дизайн) исследования

Ретроспективное контролируемое исследование.

Критерии соответствия

В основные группы включали данные новорожденных с ОНМТ (1000–1499 г) и ЭНМТ (менее 1000 г), родившихся на 23–32-й нед гестации и умерших в первые 7 сут жизни. Не анализировали случаи искусственного прерывания беременности в связи с врожденными пороками развития у плода. Группу сравнения составили все новорожденные с ОНМТ и ЭНМТ, пережившие ранний неонатальный период.

Условия проведения

Все дети были рождены в одном лечебном учреждении — Клиническом родильном доме г. Астрахани — с 01.01.2008 по 31.12.2010 г. В исследование

вошли все новорожденные (согласно критериям включения) с ОНМТ и ЭНМТ, родившиеся за данный период.

Основной исход исследования

Учитывали случаи смерти, наступившие в течение 1-й нед (7 сут) после рождения. Анализу были подвергнуты наиболее значимые, по-нашему мнению, факторы перинатального риска, влияющие как на состояние здоровья и течение беременности женщины, так и на состояние плода и новорожденного в первые часы и дни жизни. Всего проанализировано 17 факторов. Источниками данных были истории родов и истории развития новорожденных.

Этическая экспертиза

От главного врача Клинического родильного дома г. Астрахани получено письменное разрешение на обработку архивных данных историй родов и историй развития новорожденного (подписано 25.04.2012 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы STATISTICA v. 6.1 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD), качественные — в абсолютных числах и процентном выражении. Проверку статистических гипотез осуществляли путем выявления различий между сравниваемыми группами с применением критерия Стьюдента и критерия χ^2 . О наличии связи перинатальных факторов с неонатальной смертностью судили на основании данных, полученных с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа. В анализ было включено максимально допустимое число переменных, имеющих наибольшую статистическую достоверность: у детей с ОНМТ — гестационный возраст, масса при рождении, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин, вагинальные роды и экстренная операция кесарева сечения (ОКС); у новорожденных с ЭНМТ — гестационный возраст, оценка по шкале Апгар на 5-й мин, хориоамнионит, плановая ОКС, экстренная ОКС. При интерпретации полученных данных критический уровень ошибки принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследованные группы

Изучены данные перинатального анамнеза 28 новорожденных с ЭНМТ (гестационный возраст 23–27 нед) и 18 новорожденных с ОНМТ сроком гестации 28–32 нед, умерших в первые 7 сут жизни. Группу сравнения составили 25 новорожденных с ЭНМТ и 56 детей с ОНМТ сроком гестации 25–27 и 28–32 нед, соответственно, переживших ранний неонатальный период. Данные сравнительного статистического анализа представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Сравнительная общеклиническая характеристика умерших и выживших новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ, ЭНМТ)

Признаки	ОНМТ			энмт		
	Умершие (n = 18)	Выжившие (n = 56)	р	Умершие (n = 28)	Выжившие (n = 25)	р
Паритет беременности	3,0 ± 1,8	3,3 ± 2,2	0,601	3,2 ± 2,1	3,3 ± 1,9	0,857
Паритет родов	1,8 ± 0,9	1,9 ± 0,9	0,645	1,5 ± 0,6	1,6 ± 0,9	0,632
Срок гестации, нед	29,0 ± 0,9	30,1 ± 1,1	< 0,001	25,6 ± 0,9	26,4 ± 0,8	0,001
Вес при рождении, г	1250 ± 142	1339 ± 117	0,009	832 ± 126	844 ± 102	0,706
Оценка по шкале Апгар: на 1-й мин, баллы на 5-й мин, баллы	3,8 ± 2,1 5,2 ± 1,9	5,7 ± 1,8 6,5 ± 1,0	< 0,001 < 0,001	3,4 ± 1,7 4,7 ± 1,4	4,2 ± 2,1 5,5 ± 1,8	0,131 0,075
Девочки, абс. (%)	7 (39)	25 (44,6)	0,668	47 (13)	68 (17)	0,113
Мальчики, абс. (%)	11 (61)	31 (55,3)		53 (15)	32 (8)	

Таблица 2. Сравнительная характеристика данных материнского анамнеза умерших и выживших новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ, ЭНМТ)

Признаки	ОНМТ , абс. (%)			ЭНМТ, абс. (%)		
	Умершие (n = 18)	Выжившие (n = 56)	р	Умершие (n = 28)	Выжившие (n = 25)	р
Анемия беременных	5 (27,7)	16 (28,6)	0,948	4 (14,2)	6 (26,1)	0,445
эгп	7 (38,8)	13 (23,2)	0,195	12 (48,2)	8 (34,8)	0,415
Поздний гестоз	6 (33,3)	24 (42,8)	0,477	6 (21,4)	11 (47,8)	0,078
Урогенитальные инфекции	7 (38,8)	18 (32,1)	0,601	7 (25,0)	6 (26,1)	0,932
Многоводие	5 (27,7)	10 (17,8)	0,365	5 (17,8)	5 (21,7)	0,842
Вагинальные роды	4 (22,2)	33 (58,9)	0,014	17 (60,7)	12 (48,0)	0,353
Плановая операция кесарева сечения	7 (38,8)	14 (25)	0,255	3 (10,7)	11 (43,5)	0,015
Экстренная операция кесарева сечения	7 (38,8)	9 (16,1)	0,040	28,5 (8)	2 (8,7)	0,056
Хориоамнионит	6 (33,6)	20 (35,7)	0,828	57,7 (15)	6 (26,1)	0,028

Примечание. ЭГП — экстрагенитальная патология (ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет); урогенитальные инфекции — обострения хронического пиелонефрита или аднексита, бактериальный вагиноз, кольпит.

Основные результаты исследования

Для оценки связи установленных статистически значимых факторов риска с ранней неонатальной смертностью был применен многофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 3, 4). Полученные результаты свидетельствуют о наличии связи повышенного риска ранней неонатальной смертности у новорожденных с ОНМТ с гестационным возрастом и экстренной ОКС (см. табл. 3). Шансы на выживание увеличивали вагинальные роды (см. табл. 3). В группе новорожденных с ЭНМТ риск ранней неонатальной смертности повышали небольшой срок гестации, величина оценки по шкале Апгар и наличие хориоамнионита. В сумме эти переменные объясняли 88,9 и 84,3% исходов у детей с ОНМТ и ЭНМТ, соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают наличие достоверной связи гестационного возраста с повышенным риском ранней неонатальной смерти у глубоконедоношенных новорожденных, причем именно гестационный возраст, а не масса тела при рождении, имел наибольшее прогностическое значение, в особенности у крайне незрелых новорожденных. Принято считать, что срок гестации 22–24 нед и масса 500–600 г (если она соответствует сроку гестации) являются зоной предела жизнеспособности, летальность при которой остается очень высокой даже в экономически развитых странах [16, 17]. В результате те немногие прогностические критерии, такие как вес при рождении, частота сердечных сокращений, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин, на которые привык ориентироваться нео-

Таблица 3. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа для детей с очень низкой массой тела

Признаки	ОШ	95% ДИ	Коэффициент регрессии <i>b_i</i>	р
Гестационный возраст	3,11	1,05-9,24	1,13	0,040
Масса тела	1,08	0,97-1,19	0,07	0,135
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин	0,69	0,69-1,55	-0,35	0,371
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин	2,41	0,76-7,63	0,88	0,131
Вагинальные роды	0,07	0,007-0,75	-2,60	0,028
Экстренная операция кесарева сечения	7,2	1,14-45,46	1,97	0,036

Таблица 4. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа для детей с экстремально низкой массой тела

Признаки	ОШ	95% ДИ	Коэффициент регрессии bi	р
Гестационный возраст	2,86	1,06-7,73	1,05	0,038
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин	1,91	0,99-3,69	0,65	0,050
Плановая операция кесарева сечения	0,02	0,001-0,44	-3,85	0,014
Экстренная операция кесарева сечения	11,81	0,87-160,35	2,46	0,062
Хориоамнионит	5,45	1,0-29,53	1,69	0,048

натолог, в группе новорожденных сроком гестации 22–24 нед далеко не всегда себя оправдывают. В нашем исследовании детей с аналогичными показателями в группе выживших не было, в группе умерших новорожденные со сроком гестации 24 нед составляли 40% выборки.

Согласно данным литературы, более высокая оценка по шкале Апгар на 5-й мин достоверно связана с уменьшением риска смерти младенцев с ОНМТ и ЭНМТ при рождении [7, 8, 18, 19]. По полученным нами данным, повышенный риск смерти был ассоциирован с более низкой оценкой по шкале Апгар на 5-й мин только в группе новорожденных с ЭНМТ, у новорожденных с ОНМТ достоверная связь не подтверждена, возможно, из-за недостаточного числа наблюдений.

Наличие хориоамнионита являлось одним из предикторов неблагоприятного исхода в группе детей с экстремально низкой массой тела. Последние данные в этой области также свидетельствуют о его существенном влиянии на краткосрочные и отдаленные исходы у глубоконедоношенных новорожденных [10, 11]. В то же время, W. Thomas и соавт. считают, что доказать независимый эффект хориоамнионита на перинатальные исходы у глубоконедоношенных новорожденных очень трудно. Это связано с тем, что большинство исследований, посвященных этой проблеме, не имеют «нормальной» контрольной группы, поскольку недоношенность чаще всего ассоциируется с какой-то патологией и потенциальным влиянием на новорожденного [12]. Тем не менее в многофакторной модели, ссылаясь на полученные результаты исследования, наличие хориоамнионита являлось одним из предикторов неблагоприятного исхода.

Существенным моментом, оказывающим влияние на состояние ребенка при рождении и дальнейшие

постнатальные события, в т. ч. по данным нашего исследования, следует считать способ родоразрешения. С учетом полученных результатов количество планового оперативого родоразрешения в группе выживших новорожденных с ЭНМТ было достоверно выше. В этих случаях беременные находились на дородовой госпитализации, где им проводилась полноценная предродовая подготовка. С целью профилактики тяжелого течения респираторного дистресс-синдрома назначался курс дексаметазона. В группе умерших детей большая часть рождена через естественные родовые пути (60,7%) или путем экстренной операции (28,5%). Как правило, в этих случаях роженицы поступали с активной родовой деятельностью. Предродовая подготовка в таких ситуациях бывает крайне ограничена, доза вводимого дексаметазона — неполной. По данным Н.В. Башмаковой, наилучшая выживаемость детей с ЭНМТ наблюдалась на сроке беременности 26 нед и более, при этом предпочтительнее был абдоминальный способ родоразрешения; при сроке менее 26 нед способ родоразрешения не влиял на исход [13].

У новорожденных с ОНМТ вагинальные роды, напротив, увеличивали шансы на выживание, а экстренная ОКС была ассоциирована с повышенным риском смерти. Аналогичные результаты были получены и в исследовании І. Агаd и соавт. [8]. В работе Р. К. Мuhuri положительная роль оперативного родоразрешения в снижении смертности доказана только в группе младенцев с массой тела от 500 до 750 г, а вагинальных родов — у более зрелых новорожденных [14]. В систематическом обзоре Z. Alfirevic авторы также не находят преимуществ планового кесарева сечения по сравнению с вагинальными родами у более зрелых недоношенных новорожденных [15]. В связи с этим можно предположить, что для детей

с ОНМТ вагинальные роды с полноценной предродовой подготовкой являются более физиологичными. Для глубоконезрелого плода целесообразнее будет плановая операция.

Ограничением настоящего исследования мы считаем его ретроспективный характер, небольшой объем выборки и одно лечебное учреждение в качестве участника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многофакторный анализ перинатальных исходов у глубоконедоношенных новорожденных крайне важен, в особенности для относительно перспективной группы детей, рожденных со сроком гестации более 24 нед и массой тела более 700 г, т.к. именно они являются резервом на пути дальнейшего снижения неонатальной и младенческой смертности в Российской Федерации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Альбицкий В.Ю., Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х., Терлецкая В.Н. Смертность новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении. Общественное здоровье и здравоохранение. 2010; 2: 16–21.
- 2. Vento M. Improving fetal to neonatal transition of the very preterm infant: novel approaches. *Chinese Med. J.* 2010; 123 (20): 2924–2928.
- 3. Mohamed M.A., Nada A., Aly H. Day-by-day postnatal survival in very low birth weight infants. *Pediatr. Neonatol.* 2010; 51 (3): 160-165.
- 4. Thea D., Oazi b S. Neonatal mortality. *Lancet*. 2008; 371: 1893–1895.
- 5. Kredient T.G., Kavelaars A., Vreman H.J., Heijnen C.J., van Bel F. RDS-associated inflammation is associated with early but not late peri/intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J. Pediatr.* 2006; 148 (6): 740–746.
- 6. Phibbs C. S., Baker L. C., Caughey A. B., Danielsen B., Schmitt S. K., Phibbs R. H. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (21): 2165–2175.
- 7. Kusuda S. Morbidity and Mortality of Infants with Very Low Birth Weight in Japan: Center Variation. *Pediatrics*. 2006; 118: 1130–1138.
- 8. Arad I., Braunstein R., Bar-Oz B. Neonatal outcome of inborn and outborn extremely low birth weight Infants: relevance of perinatal factors. *IMAJ*. 2008; 10: 457–460.
- 9. Medlock S., Ravelli A.C., Tamminga P., Mol B.W., Abu-Hanna A. Prediction of mortality in very premature infants: a systematic review of prediction models. *PLoS One*. 2011; 6 (9): 234–241.
- 10. Ahn H. M., Park E. A., Cho S. J., Kim Y. J., Park H. S. The association of histological chorioamnionitis and antenatal steroids on neonatal outcome in preterm infants born at less than thirty-four weeks' gestation. *Neonatology*. 2012; 102 (4): 259–264.

- 11. Pappas A., Kendrick D.E., Shankaran S., Stoll B.J., Bell E.F., Laptook A.R., Walsh M.C., Das A., Hale E.C., Newman N.S., Higgins R.D. Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates. *JAMA Pediatr.* 2014; 168 (2): 137–147.
- 12. Thomas W., Speer C.P. Intrauterine inflammation and its sequelae: does chorioamnionitis really matter for outcome of very low birth weight infants? *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 2012; 216 (4): 173–176.
- 13. Alfirevic Z., Milan S.J., Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2012; 13 (6): CD000078.
- 14. Muhuri P.K., Macdorman M.F., Menacker F. Method of delivery and neonatal mortality among very low birth weight infants in the United States. *Matern. Child Health J.* 2006; 10 (1): 47–53.
- 15. Башмакова Н.В., Каюмова А.В., Мелкозерова О.А. Анализ ведения преждевременных родов, закончившихся рождением детей с ЭНМТ: первый опыт в эру новых критериев живорождения. Акушерство и гинекология. 2013; 6: 41–45.
- 16. Singh J., Fanaroff J., Andrews B., Caldarelli L., Lagatta J., Plesha-Troyke S., Lantos J., Meadow W. Resuscitation in the "gray zone" of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes. *Pediatrics*. 2007; 120: 519–526.
- 17. Ishii N., Kono Y., Yonemoto N., Kusuda S., Fujimura M. Outcomes of Infants Born at 22 and 23 Weeks'Gestation. *Pediatrics*. 2013; 132: 1–10.
- 18. Chanvitan P., Ruangnapa K. Janjindamai W., Disaneevate S. Outcomes of very low birth weight infants in Songklanagarind Hospital. *J. Med. Assoc. Thai.* 2010; 93 (2): 191–197.
- 19. Medlock S., Ravelli A.C., Tamminga P., Mol B.W., Abu-Hanna A. Prediction of mortality in very premature infants: a systematic review of prediction models. *PLoS One*. 2011; 6 (9): 234–241.