

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЛЕВЧУК-ВОРОНЦОВА ТЕТЯНА ОЛЕГІВНА



УДК: 616-053.2/4-06:
618.29-056.253]-07-82:614.212

**ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ
ФІЗИЧНИХ ТА ПСИХОМОТОРНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ РАНЬОГО
ВІКУ, НАРОДЖЕНИХ З МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Запоріжжя – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Шумна Таміла Євгенівна, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри факультетської педіатрії.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки та техніки України Овчаренко Леонід Сергійович, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», завідувач кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії;

доктор медичних наук, професор Мавропуло Тетяна Карлівна, Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, завідувачка кафедри педіатрії 3 та неонатології.

Захист дисертації відбудеться « 14 » травня 2021 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України за адресою: 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України за адресою: 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26.

Автореферат розісланий «14» квітня 2021р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор



Н.С. Михайловська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Мала маса тіла дітей при народженні пов'язана з низкою короткострокових і довгострокових наслідків, а також корелює з виживанням новонародженого та здоров'ям протягом усього життя і тому продовжує залишатись важливою проблемою охорони здоров'я у всьому світі (Kong S. et al., 2021). За визначенням ВООЗ, новонароджена дитина з малою масою тіла – це дитина, яка народилась з масою меншою, ніж 2500 г, незалежно від терміну гестації. Близько 6,5% дітей при народженні мають помірно малу (2499 – 1500 г), 1,3% – дуже малу (1499 – 1000 г) та 0,6% – екстремально малу (менше 1000 г) масу тіла. Серед всіх новонароджених з малою масою тіла в 71,3% випадків діти були народжені передчасно, а в 28,7 % – з малою масою відносно гестаційного віку (Знаменська, Т. К. та співавт., 2017; Ludvigsson J.F., 2018; Luo J., 2019).

В останні роки увага акушерів і педіатрів спрямована на забезпечення інтенсивного виходжування, впровадження технологій догляду та контролю стану здоров'я і якості життя передчасно народжених дітей з дуже малою й екстремально малою масою тіла, в той час як діти, що мають термін гестації не менший, ніж 32 тижні, масу тіла при народженні не менше, ніж 1500 грамів і не потребують технологій інтенсивного догляду в неонатальному періоді, теж вимагають підвищеної уваги (Знаменська Т. К. та співавт., 2017; Козакевич О.Б., 2016; Мавропуло Т.К., 2018).

Доведено, що ризик порушення нервово-психічного розвитку мають не тільки немовлята з екстремально малою масою при народженні, а й з дуже малою і помірно малою – в шкільному та дорослому віці (Gu H. et al., 2017). Показаний обмежувальний вплив малої маси при народженні на розміри нирок і печінки протягом першого року життя (Ferdous F. Ma E., 2018; Kelmanson I.A., 1996).

Відхилення від норми фізичного розвитку може бути першою ознакою захворювання або функціонального порушення. Так, зміна антропометричних показників є несприятливим фактором ризику формування остеопенічних станів у дітей, тому є необхідність проведення подальших досліджень в цій галузі (Овчаренко Л.С. и соавт., 2020). Абсолютно доведений вплив якості раннього постнатального харчування дітей, народжених з малою масою тіла, на їх подальшу захворюваність та розвиток, а величина середньодобового збільшення маси тіла впливає на подальший фізичний і психомоторний розвиток. Так, у дітей з вищими середньодобовими прибавками маси тіла визначалася менша неврологічна захворюваність у скоригованому віці 18 і 22 місяці (Плеханова Т. М., 2017; Козакевич О.Б., 2016).

Експертами ВООЗ визначено співвідношення основних факторів у забезпеченні здоров'я: генотип – 15 - 20 %; стан навколишнього середовища – 20-25%; рівень розвитку медичного забезпечення – 10-15%; умови і спосіб

життя – 50-55% (Матвійчук М.В., 2020). Запровадження генетичного дослідження у дітей з малою масою при народженні надасть змогу виділити групу ризику щодо порушень їх розвитку (Похилько В.І. та співавт., 2020). Серед генів, поліморфізм яких може бути пов'язаним зі станом фізичного чи психомоторного розвитку дітей, народжених з малою масою тіла, головні позиції займають поліморфізми генів COL1A1 (rs1107946), FADS2 (rs174583), ACTN3 (rs1815739). Так, відомо, що народження дітей з малою масою тіла внаслідок передчасних пологів, звичне невиношування вагітності та дефіцит кісткової маси пов'язують з поліморфізмом гена колагену (Ибрагимов З.З. и соавт.; 2018, Alegina E.V. et al., 2016.; Al-Barghouthi B.M. et al, 2019). А поліморфізм гена ACTN3 асоціюється з масою тіла та меншим об'ємом м'язів і впливає на рухову активність і ріст кісток (Romero-Blanco C., 2020; Erskine R.M. et al., 2014). Певні поліморфізми гена FADS мають зв'язок із вмістом поліненасичених жирних кислот вагітних жінок, грудного молока та новонароджених дітей. Генетичні особливості метаболізму поліненасичених довголанцюгових жирних кислот (поліморфізми гена FADS2) впливають на швидкість мієлінізації нервових волокон, що відбивається на когнітивній функції впродовж життя (Nettleton J.A. et al., 2020).

Розроблення клінічної прогностичної моделі відхилень від норми показників фізичного і психомоторного розвитку може стати підґрунтям для створення профілактичної програми раннього втручання (Похилько В.І. та співавт., 2020). Тому дослідження дітей, народжених з малою масою тіла, з визначенням клінічних та інших критеріїв ризику і генетичних поліморфізмів, що асоціюються з психофізичним станом, дозволить оптимізувати профілактику фізичних і психомоторних порушень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету в рамках науково-дослідної роботи кафедри «Особливості перебігу захворювань та розробка програм раціонального харчування, удосконалення лікувальних, реабілітаційних заходів і профілактики відхилень у стані здоров'я дітей різного віку мешканців промислового міста», № держреєстрації 0114U001397 (термін виконання 2014-2018 рр) та «Наукове обґрунтування діагностичних стратегій, оптимізація лікувальних заходів, удосконалення реабілітаційних та профілактичних алгоритмів при спостереженні хворих дітей різного віку (№ державної реєстрації 0120U101143, термін виконання 2019-2023 рр). В межах зазначеної теми автором проведено підбір, комплексне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Мета дослідження: удосконалення профілактики та прогнозування розвитку фізичних і психомоторних порушень у дітей раннього віку, народжених з малою масою тіла (1500-2499 г), на підставі вивчення особливостей їх фізичного і психомоторного розвитку, поліморфізмів генів

COL1A1 (rs1107946), FADS2 (rs174583), ACTN3 (rs1815739) з визначенням критеріїв для формування груп ризику.

Завдання дослідження:

1. Визначити несприятливі фактори ризику народження дітей з малою масою тіла.
2. Встановити клінічні особливості перебігу неонатального періоду та першого року життя дітей, народжених з малою масою тіла.
3. Дослідити особливості фізичного, психомоторного розвитку дітей, народжених з малою масою тіла протягом першого року життя.
4. Оцінити клінічну значущість поліморфізмів генів FADS2 (rs174583), ACTN3 (rs1815739), COL1A1 (rs1107946) у дітей з малою масою тіла при народженні.
5. Визначити критерії для формування груп ризику порушень фізичного і психомоторного розвитку дітей, народжених з малою масою тіла.

Об'єкт дослідження: фізичний і психомоторний розвиток дітей, народжених з малою масою тіла (1500 - 2499 г).

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані; маса тіла, довжина тіла, коефіцієнт психомоторного розвитку QD, щільність кісткової тканини, поліморфізм генів ACTN3 (rs1815739), COL1A1 (rs1107946), гена FADS2 (rs174583).

Методи дослідження: загальноклінічні – збір скарг та сімейного і пренатального анамнезу, фізикальне обстеження; антропометричні – визначення маси та довжини тіла; лабораторні – загальний аналіз крові; інструментальні – ультразвукове дослідження серця, органів черевної порожнини, сечовивідної системи, ультразвукова денситометрія для оцінювання мінеральної щільності кісткової тканини; полімеразно-ланцюгова реакція – для дослідження поліморфізмів генів ACTN3 (rs1815739), COL1A1 (rs1107946), гена FADS2 (rs174583); статистична обробка результатів дослідження з використанням параметричних і непараметричних методів, ROC-аналізу, кореляційного, факторного і регресійного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше визначено, що до складу несприятливих факторів народження дітей з малою масою тіла крім загрози переривання вагітності в першому триместрі (ВШ=4,12; 95% ДІ [2,6-8,24]; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,0001$), другому триместрі (ВШ=4,35; 95% ДІ [2,03-9,13]; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,0001$) і перенесених під час вагітності гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів (ВШ=3,10; 95% ДІ [1,2-7,66]; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,02$) увійшли генетичні чинники, а саме: наявність генотипу АА поліморфізму С/А гена COL1A1 (rs1107946) (ВШ=5,64; 95% ДІ [2,14 – 13,16]; $\chi^2 = 16,05$, $p = 0,0001$) та генотипу ТТ поліморфізму С/Т гена ACTN3 (rs1815739) (ВШ=2,82; 95% ДІ [1,07 – 6,8]; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,05$).

Вперше становлено, що низька маса тіла при народженні (1500-2499 г) як у передчасно народжених, так і у дітей, народжених з низькою масою тіла до терміну гестації, асоціювалась з алелем А гена колагену COL1A1 (rs1107946) (ВШ=2,06; 95% ДІ [1,17-3,64]; $\chi^2 = 5,65$, $p = 0,017$ та ВШ=2,59; 95% ДІ [1,19-5,67]; $\chi^2 = 4,92$, $p = 0,03$ відповідно). Уточнено, що генотип АА поліморфізму гена колагену COL1A1 (rs1107946) пов'язаний з розвитком порушень остеогенезу у 40,5% обстежених дітей, народжених з малою масою тіла, що отримували штучне вигодовування. Вперше у дітей з малою масою тіла при народженні доведений взаємозв'язок гомозиготного генотипу за рецесивним алелем Т гена ACTN3 (rs1815739) з меншими відносними показниками приросту довжини тіла як за перші 6 (І група – 32 (27; 35)%, ІІ група – 31 (28; 31,5)%, ІІІ група – 30 (25,5; 35)%), так і за 12 місяців життя (І група – 56 (52; 61)%, ІІ група – 53 (51; 55)%, ІІІ група – 52 (47; 59)%), та з меншими відносними показниками приросту маси тіла за перші 6 місяців (І група – 225 (206; 252)%, ІІ група – 190 (168; 199)%, ІІІ група 176 (163; 219)%).

Вперше встановлено, що у дітей, народжених з малою масою тіла (1500-2499 г), генотип ТТ поліморфізму гена FADS2 (rs1745683) асоціюється зі «слабким нормальним» рівнем психомоторного розвитку (коефіцієнт QD склав в І групі – 79,0 (75,0; 87,5), в ІІ групі – 87,50 (83,0; 92,0), в ІІІ групі – 75,0 (75,0; 83,0) проти 100,0 (92,0; 100,0) в ІV групі контролю).

Доповнені наукові дані про те, що «межові» показники коефіцієнта нервово-психічного розвитку QD спостерігаються у 6,0% недоношених дітей, народжених з масою тіла від 1500 до 1999 г, «слабкий нормальний» рівень – у 42,0% обстежених з цієї групи та у 18,6% передчасно народжених дітей з масою тіла від 2000-2499 г, в той час як серед дітей з низькою масою до терміну гестації «слабкий нормальний» виявляється у 8,7%, а серед дітей контрольної групи – тільки у 3% випадків.

Вперше встановлено критерії формування груп ризику дітей, народжених з малою масою тіла, щодо розвитку можливо надмірної маси (термін гестації < 35 тижнів і маса тіла при народженні <1950 г), а також психомоторних порушень (термін гестації < 35 тижнів, маса тіла при народженні <1950 г, оцінка за шкалою Апгар при народженні за 1 хвилину < 6,0 і сума балів за шкалою нервово-м'язової зрілості < 15).

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано використання таблиць Фентона для більш об'єктивної оцінки фізичного розвитку дітей, народжених передчасно, на амбулаторному етапі до постконцептуального віку 40-50 тижнів. Рекомендовано збереження природнього вигодовування (не менше, ніж 6 місяців) у дітей з малою масою тіла при народженні, що мають генотип АА поліморфізму С/А гена колагену COL1A1 (rs1107946) та генотип ТТ гена ACTN3 (rs1815739) для зниження ризику розвитку порушень остеогенезу та фізичного розвитку. Розроблено і

впроваджено в клінічну практику критерії формування груп щодо розвитку можливо надмірної маси і психомоторних порушень та запропоновано алгоритм їх спостереження.

Отримані результати роботи впроваджені у практичну роботу педіатрів, сімейних лікарів, неонатологів дитячої клінічної лікарні № 8 м. Київ, Київської міської дитячої лікарні № 1, КНП «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради, КНП «Міська дитяча лікарня» м. Львова, КП «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР, Івано-Франківського КНКП «Міська дитяча клінічна лікарня», КНП «Обласна клінічна дитяча лікарня» Кіровоградської обласної ради, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Теоретичні положення дисертації викладаються на лекціях та практичних заняттях на кафедрі педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету, кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету, кафедрі дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету, кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедрі педіатрії №2 Української медичної стоматологічної академії м. Полтава.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведено інформаційний пошук та проаналізовано більшість літературних даних з теми наукової роботи, розроблено дизайн дослідження. Автором особисто проведено відбір пацієнтів та їх клінічне й інструментальне обстеження. Здобувач самостійно систематизувала, статистично опрацювала отримані результати, написала всі розділи дисертації та оформила їх. Автор особисто підготувала до друку наукові праці і забезпечила впровадження наукових розробок в роботу лікувально-профілактичних закладів України. Ідеї та розробки співавторів дисертантом не були використані.

Апробація матеріалів. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на таких наукових форумах: Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (м. Харків, 2016), науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (м. Одеса, 2016), XVIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії. Сидельниковські читання» (м. Львів, 2016), науково-практичній конференції «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (м. Харків, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра» (м. Київ, 2019), всеукраїнській науковій конференції молодих вчених «Медична наука у практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 2019), XXII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії. Сидельниковські читання» (м. Київ, 2020),

науково-практичній конференції з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра» (м. Київ, 2020).

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр пропедевтики дитячих хвороб, факультетської педіатрії, госпітальної педіатрії, дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету, педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» 12 лютого 2021 року.

Публікації. Оpubліковано 9 наукових праць, з них 3 статті надруковані у журналах, включених до наукометричної бази Web of Science, 2 статті – у журналах держав, які входять до Європейського Союзу (Польща), де 1 – одноосібна, 4 тези доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 197 сторінці друкованого тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», трьох розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури і додатків. Список використаних джерел містить 186 найменувань (54 – кирилицею, 132 – латиною) і займає 24 сторінки. Роботу ілюстровано 56 таблицями, 27 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Дослідження проведено як проспективне впродовж 12-15 місяців і погоджено з Комісією з питань біоетики при Запорізькому державному медичному університеті (протокол №1 від 27.01.2016 р.).

Критерії включення у дослідження: низька маса тіла при народженні: 1500 – 2499 г; письмова інформована згода на участь у дослідженні обох батьків. Критерії виключення з дослідження: наявність вад розвитку; генетичні захворювання (підтверджені за допомогою неонатального скринінгу); хромосомна патологія; довжина тіла при народженні < -2 СВ від вікової норми; ознаки важкої неонатальної енцефалопатії, сепсису новонароджених, респіраторних, гемодинамічних або метаболічних порушень, які потребували проведення інтенсивної терапії, відсутність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні одного або обох батьків.

Обстежено 137 дітей, народжених з малою масою тіла 1500-2499 г (75 хлопчиків (54,4%) та 62 (46,6%) дівчинки), серед них 114 дітей, народжених передчасно (термін гестації < 37 тижнів) та 23 дитини з терміном гестації 37 – 42 тижні. У зв'язку з неоднорідністю даних маси тіла передчасно народжених дітей, що була виявлена при вивченні нормальності розподілу, діти були поділені на групи: I – 50 передчасно народжених дітей з масою тіла 1500-1999 г ($1776,26 \pm 20,06$ г), термін гестації $33,0 \pm 0,3$ тижні; II – 64 передчасно народжені дитини з масою тіла при народженні 2000-2499 г ($2225,31 \pm 19,46$ г),

термін гестації $34,3 \pm 0,1$ тижні; III – 23 дитини з малою масою 1500-2499 г ($2105,00 \pm 56,41$) до терміну гестації $37,5 \pm 0,2$ тижнів. Контрольну IV групу складала 31 дитина з гестаційним віком ≥ 37 тижнів ($38,0 \pm 0,3$ тижнів) і вагою при народженні ≥ 2500 г ($3009,03 \pm 73,04$ г)

Всім передчасно народженим дітям проводилось оцінювання фізичного розвитку за допомогою шкал Фентона для передчасно народжених дітей до досягнення ними постконцептуального віку 40-50 тижнів та за графіками ВООЗ «Маса, довжина, обвід голови до віку, дівчата» та «Маса, довжина, обвід голови до віку, хлопчики»; дітям з низькою масою до терміну гестації – за графіками ВООЗ «Маса до віку, дівчата» та «Маса до віку, хлопчики», з народження й щомісячно до досягнення ними віку 12 місяців. У віці 12 місяців проводилась оцінка індексу маси тіла з використанням графіків ВООЗ.

У ранньому неонатальному періоді були оцінені неврологічні ознаки шкали нервово-м'язової зрілості (за "Dubowitz"). У віці 12 місяців проводилось оцінювання психомоторного розвитку з використанням коефіцієнта розвитку (QD). Ультразвукове дослідження внутрішніх органів проводилось у період новонародженості та у віці 12 місяців життя, вивчення мінеральної щільності кісткової тканини – у віці 12-15 місяців.

Для уточнення генетичних чинників, що можуть впливати на особливості фізичного, психомоторного розвитку та остеогенезу у дітей, народжених з малою масою тіла, було використано молекулярно-генетичне дослідження поліморфізмів генів ACTN3 (rs1815739), COL1A1 (rs1107946), гена FADS2 (rs174583) за допомогою системи полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням набору реагентів «SNP-Скрін» (виробник «Syntol») на ампліфікаторі CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad laboratories, Inc.», USA) у відділі молекулярно-генетичних досліджень навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного пакету «Statistica 13.0» (StatSoft Inc., США, № JPZ8041382130ARCN10-J.). При нормальному розподілі вибірок достовірність відмінностей оцінювали за критерієм Стюдента. Показники, які відповідали нормальному розподілу, були представлені як середнє арифметичне та стандартна похибка середнього арифметичного ($M \pm m$). При розподілі, що відрізнявся від нормального, вираховувались медіана та міжквартильний розмах 25 і 75 перцентилей (Me (Q25; Q75)), а оцінка відмінностей незалежних вибірок проводилась із застосуванням непараметричного U-критерію Манна-Уїтні та Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод рангової кореляції Гамма (γ). Для порівняння частот алелей і генотипів в різних групах використовували непараметричний статистичний метод «2 × 2 Table», the Chi-square ($df = 1$). Також розраховували відношення шансів (ВШ) з обчисленням довірчого інтервалу (ДІ) за методом Woolf. Для виявлення

факторів ризику та прогностичних ознак, які найбільшою мірою пов'язані з народженням дітей з малою масою тіла та формуванням порушень їх психомоторного розвитку в майбутньому, використовувались методи факторного та ROC-аналізів.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що у матерів дітей I та II груп у 100% випадків виявлений ускладнений перебіг вагітності. Частота ускладненого перебігу пологів в I групі склала 76,0%, у II групі – 65,6% та у III групі – 65,2% випадків. Частота ускладненого перебігу вагітності в IV групі становила 16,1%, пологів – 16,1% ($p < 0,05$ при порівнянні з I, II та III групами).

У матерів дітей I групи спостереження достовірно частіше ($p < 0,05$) виявлялись такі відмінності перебігу вагітності порівняно з дітьми III та IV груп спостереження: загроза переривання вагітності першого (74,0%, 47,8% та 16,1% відповідно) та другого триместру (70,0%, 43,5% та 22,6% відповідно); і порівняно з матерями дітей з III групи – дородове відлиття навколоплідних вод (46,0% та 13,0%), передчасне відшарування плаценти (12,0%, 0% відповідно). Гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів під час вагітності та хронічні запальні гінекологічні захворювання матерів дітей I групи реєструвались з частотою 44,0% та 60,0% проти 3,2% та 3,2% в контрольній групі ($p < 0,05$).

У матерів дітей II групи спостереження, порівняно з III та IV групами, достовірно частіше ($p < 0,05$) реєструвались загроза переривання вагітності другого триместру (71,9%, 43,5%, 21,7% відповідно) та дородове відлиття навколоплідних вод – 43,8%, 13,0%, 9,7% відповідно. Достовірно частіше ($p < 0,05$) відмічались в II групі, порівняно з IV групою, загроза переривання вагітності першого триместру (70,4% і 16,1% відповідно) та гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів під час вагітності: 42,2% і 3,2% відповідно). В III групі хронічні запальні гінекологічні захворювання реєструвались у 52,2% проти 3,23% в групі контролю ($p < 0,05$).

Тютюнопаління під час вагітності достовірно частіше реєструвалось у матерів дітей з III групи порівняно з IV групою (26,0% і 3,23% відповідно). Пієлонефрит вагітних був діагностований у 14,0% випадків у матерів I групи, у 12,5% – II групи, у 13,0% випадків – III групи.

За шкалою Апгар діти з I групи мали оцінку на 1 та 5 хвилині 6 (2; 7) і 7 (3; 8) відповідно, II групи – 7 (5; 8) і 8 (7; 9), III групи – 8 (6; 9) і 8 (7; 9), а діти з групи контролю – 8 (7; 8) і 8 (7; 9). Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині була достовірно менша у дітей I групи порівняно з дітьми IV групи ($p < 0,05$).

Стан нервово-м'язової зрілості у дітей був оцінений за 10 неврологічними ознаками: середні значення суми балів серед дітей I групи склали 8 (6; 22) балів (з достовірною різницею з II, III та IV групами, $p < 0,05$), II групи – 11,5 (6; 24) балів (з достовірною різницею з III і IV групами, $p < 0,05$), III групи – 24 (10; 27) та IV групи – 24 (17; 26).

Групи спостереження характеризувались нижчезазначеними клінічними відмінностями перебігу неонатального періоду. У дітей I групи синдром підвищеної збудливості реєструвався (38,0%) достовірно частіше ($p < 0,05$) порівняно з дітьми II (10,9%) та IV груп (3,0%); синдром пригнічення (44,0%) достовірно частіше ($p < 0,05$) – порівняно з дітьми II групи (20,3%) та IV (3,0%). У 43,5% дітей III групи синдром пригнічення виявлявся достовірно частіше порівняно з дітьми з II та IV груп (20,3% та 0% відповідно). Синдром рухових порушень достовірно частіше ($p < 0,05$) зустрічався у дітей I групи порівняно з дітьми II групи (6,0% проти 0%). Синдром дихальних розладів, що не потребував штучної вентиляції легень, був виявлений у 82,0% дітей з I групи порівняно з 20,3% II групи ($p < 0,05$) та 39,1% – III групи ($p < 0,05$).

Діти з I групи у 72,0% випадків мали штучне вигодовування при виписуванні зі стаціонару на відміну від дітей з II та з III груп спостереження, у яких переважало природне вигодовування (68,8% та 82,6%).

Протягом першого року життя достовірно частіше відмічались ознаки анемії легкого ступеня у 64,5% дітей I групи проти 35,9% дітей II групи та 26,1% дітей III групи ($p < 0,05$). Гострі респіраторні захворювання на першому році життя перенесли 20,0% дітей I групи, 15,6% – II групи, 26,1% – III групи. Харчова алергія зустрічалась у дітей з частотами 14,0%, 7,8%, 17,4% в I, II, III групах спостереження відповідно.

Ультразвукове дослідження внутрішніх органів та серця, з доплерографією великих судин в однорічному віці виявило тільки достовірно вищу частоту реєстрації функціонуючого овального вікна, а саме: у 44,0% дітей з I групи, у 50,0% – з II групи, у 43,8% – з III групи, проти 10,0% у дітей з IV групи ($p < 0,05$), проте достовірних відмінностей морфометричних показників внутрішніх органів від маси тіла встановлено не було.

Оцінка показників фізичного розвитку у віці 12 місяців за індексом маси тіла (ІМТ) встановила, що показник в межах норми відмічався у 74,0% дітей I групи, 93,0% дітей II групи, 91,3% дітей III групи, 100,0% дітей IV групи. У 6,0% дітей I групи показник ІМТ потрапляв в категорію нижче «-2» стандартного відхилення. Ризик надмірної маси за оцінкою ІМТ у віці 12 місяців був зареєстрований у 20,0% дітей I групи проти 0% дітей IV групи ($p < 0,05$). При оцінці показників фізичного розвитку в 1 місяць, за графіками ВООЗ, у дітей з I групи недостатня маса тіла реєструвалась у 72,0%, надмірно недостатня маса тіла – у 28,0%, у дітей з II групи недостатня маса тіла реєструвалась в 28,1% випадків, в той час як за графіками Фентона затримки фізичного розвитку не мала жодна дитина в цих групах спостереження, а 10,0% дітей з I групи навіть мали прискорений розвиток.

Відносні показники збільшення маси тіла як за 6 місяців життя (263 (243; 303), 227 (206; 257), 197 (176; 218), 146 (113; 158) для I-IV груп відповідно), так і за 12 місяців життя (395 (362; 442), 310 (293; 350), 304 (297; 334), 233 (210; 263) для I-IV груп відповідно), демонстрували наявність достовірних

відмінностей ($p < 0,05$) між I та II, III, IV групами, між II та IV, між III та IV. Слід зазначити відсутність відмінностей між II, III групами.

Відносні значення збільшення росту за 6 місяців життя (36 (33;41)%, 35 (31; 36)%, 35 (30; 38)%, 31 (28; 33)% для I-IV груп відповідно) і за 12 місяців життя (64 (60; 69)%, 57 (53; 60)%, 58 (52; 64)%, 51 (48; 55)%) демонстрували наявність достовірних відмінностей ($p < 0,05$) між I, II, III та IV групами спостереження.

Серед дітей I групи в 12 місяців життя «межовий» рівень коефіцієнта QD був визначений у 6,0% дітей, «слабкий нормальний» рівень розвитку – у 42,0%, «середній нормальний» – у 48,0%, «нормальний високий» – у 8,0% дітей. Серед дітей II групи «слабкий нормальний» рівень розвитку був виявлений у 18,6% дітей, «середній нормальний» – у 59,4%, «нормальний високий» – у 21,9%. Серед дітей III групи «слабкий нормальний» рівень психомоторного розвитку був виявлений у 8,7% дітей, «середній нормальний» – у 73,9%, «нормальний високий» – у 17,4%. У дітей IV групи «слабкий нормальний» рівень психомоторного розвитку був виявлений у 3,0% дітей, «середній нормальний» – у 64,5%, «нормальний високий» – у 32,3%. Достовірні відмінності були виявлені між I та II, III, IV групами та II і IV групами ($p < 0,05$) за показниками коефіцієнта QD.

Проведене молекулярно-генетичне дослідження продемонструвало, що генотипи поліморфізму C/A гена колагену COL1A1 (rs1107946) у обстежених дітей I, II, III, IV груп спостереження мали такий розподіл: гомозиготний генотип CC - 32,0%, 29,7%, 30,4%, 48,4%; гомозиготний генотип AA – 50,00%, 56,3%, 60,9%, 35,5%; гетерозиготний генотип CA – 18,0%, 14,1%, 8,7%; 16,1%. Було з'ясовано, що всі діти, народжені з малою масою тіла, частіше мали алель А поліморфізму гена колагену COL1A1 (rs1107946) з відношенням шансів у передчасно народжених (I, II групи – ВШ=2,06; 95% ДІ [1,17-3,64]; $\chi^2 = 5,65$, $p = 0,017$) та у дітей III групи – ВШ=2,59; 95% ДІ [1,19-5,67]; $\chi^2 = 4,92$, $p = 0,03$.

Розподіл генотипів поліморфізму C/T гена FADS2 (rs1745683) у обстежених дітей I, II, III, IV груп був такий: гомозиготний генотип CC – 38,0%, 45,3%, 48,0%, 51,6%; гомозиготний генотип TT – 24,0%, 14,1%, 12,0%, 16,1%; гетерозиготний генотип CT – 38,0%, 40,6%, 36,0%; 32,3%. Достовірні відмінності виявлені не були.

Генотипи поліморфізму C/T гена ACTN3 (rs1815739) у обстежених дітей I, II, III, IV груп мали такий розподіл: гомозиготний генотип CC – 32,0%, 28,1%, 21,7%, 38,7%; гомозиготний генотип TT – 28,0%, 25,0%, 52,2%, 19,4%; гетерозиготний генотип CT – 40,0%, 46,9%, 26,1%; 41,9%. Генотип TT достовірно частіше зустрічався у дітей III групи ($p < 0,05$), ніж у дітей IV групи.

Статистичний аналіз довів, що діти I групи, з масою тіла при народженні 1500-1999 г, достовірно частіше ($p < 0,05$) поєднували такі генотипові характеристики: алель А гена колагену COL1A1 (rs1107946), генотип TT гена FADS2 (rs174583) та генотип TT гена ACTN3 (rs1815739).

Було визначено, що діти I, II та III груп з мінорними гомозиготними генотипами TT гена FADS2 (rs174583) мали нижчі показники коефіцієнта нервово-психічного розвитку (79,0 (75,0; 87,5), 87,5 (83,0; 92,0) і 75,0 (75,0; 83,0) відповідно) порівняно з дітьми, у яких був виявлений мажорний гомозиготний CC або гетерозиготний CT генотипи поліморфізму гена FADS2 (rs174583).

Дослідження даних відносної прибавки маси та довжини тіла, з урахуванням генотипів поліморфізму C/T гена ACTN3 (rs1815739), показало, що генотип TT гена ACTN3 (rs1815739) асоціювався з меншими відносними показниками приросту довжини тіла як за перші 6 (I група – 32 (27; 35)%, II група – 31 (28; 31,5)%, III група – 30 (25,5; 35)%), так і за 12 місяців життя (I група – 56 (52; 61)%, II група – 53 (51; 55)%, III група – 52 (47; 59)%), та з меншими відносними показниками приросту маси тіла за перші 6 місяців (I група – 225 (206; 252)%, II група – 190 (168; 199)%, III група 176 (163; 219)%). Встановлена позитивна кореляційна залежність між тривалістю природнього вигодовування та щомісячним приростом довжини тіла у передчасно народжених дітей та дітей з низькою масою до терміну гестації з генотипом TT гена ACTN3 (rs1815739): $\gamma = +0,58$, $\gamma = +0,76$, $\gamma = +0,61$ в I, II та III групах спостереження. Тому тривале природнє вигодовування, особливо у цього контингенту обстежених, для їх нормального розвитку рекомендовано зберігати не менше, ніж до 6 місяців життя.

Оскільки поліморфізм гена колагену COL1A1 (rs1107946) також пов'язують з розвитком порушень остеогенезу, ми вивчили стан мінеральної щільності кісткової тканини. Так, з урахуванням поліморфізму C/A гена колагену COL1A1 (rs1107946) та характеру вигодовування було доведено, що у діти з генотипом AA (40,5% дітей – на штучному вигодовуванні та 14,3% – на грудному вигодовуванні) мали показники z-score від -1 СВ до -2,5 СВ. У 16,2% дітей з генотипами AA та CA, що знаходились на штучному вигодовуванні, реєструвались показники z-score від -2,5 СВ та менше. Діти з генотипом CC мали нормальні показники мінеральної щільності кісткової тканини незалежно від типу вигодовування.

Дослідження факторів ризику народження дітей з малою масою тіла (1500-2499 г) за допомогою факторного аналізу показало, що в структуру фактора 1 входять такі чинники ризику, як загроза переривання вагітності в першому триместрі (ВШ=4,12; 95% ДІ [2,06-8,24]; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,0001$) та другому триместрі (ВШ=4,35; 95% ДІ [2,03-9,]; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,001$); в структуру фактора 2 – перенесені під час вагітності гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів (ВШ=3,10; 95% ДІ [1,2-7,66]; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,02$); в структуру фактора 3 – наявність генотипу AA поліморфізму C/A гена COL1A1 (rs1107946) (ВШ=5,64; 95% ДІ [2,14 – 13,16]; $\chi^2 = 16,05$, $p = 0,0001$); в структуру фактора 4 – наявність генотипу TT поліморфізму C/T гена ACTN3 (rs1815739) (ВШ=2,82; 95% ДІ [1,07 – 6,8]; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,05$) (таблиця 1).

Таблиця 1 – Розрахунок факторів навантаження на чинники, що призводять до народження дітей з малою масою тіла

Показник	Факторні навантаження			
	1	2	3	4
Генотип АА поліморфізму С/А гена COL1A1 (rs1107946)	0,008	0,184	0,802	0,152
Генотип ТТ поліморфізму С/Т гена ACTN3 (rs1815739)	-0,053	-0,001	-0,016	0,867
Акушерські втрати в анамнезі	-0,012	-0,256	0,554	-0,197
Загрози переривання вагітності в першому триместрі	0,912	-0,025	-0,096	0,023
Загрози переривання вагітності в другому триместрі	0,918	0,031	0,027	0,008
Гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів під час вагітності	0,130	0,780	0,108	0,204
Тютюнопаління під час вагітності	-0,262	0,006	0,397	-0,389
Анемія вагітних	0,158	-0,681	0,151	0,324

На підставі проведеного ROC-аналізу встановлено, що прогностичними предикторами можливо надмірної маси були термін гестації < 35 тижнів (AUC = 0,817; специфічність 80, чутливість 100) та маса тіла при народженні <1950 г (AUC = 0,891; специфічність 100, чутливість 89).

Прогностичними предикторами ризику девіацій психомоторного розвитку («межових показників», «слабкого нормального» рівня QD) були маса тіла < 1950 г, термін гестації < 35 тижнів, оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині < 6 та сума балів при оцінці нервово-м'язової зрілості < 15 балів.

Ці дані також підтверджуються розрахунком відношення шансів. При народженні дитини в термін гестації < 35 тижнів, шанс мати ІМТ > 19,5 зростає в 4,54 раза (ВШ=4,54; 95% ДІ [1,21-17,09]; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,046$). При масі тіла дітей при народженні < 1950 г шанс мати ІМТ $\leq 19,1$ зростає у 8,1 раза (ВШ=8,1; 95% ДІ [2,34-28,06]; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,001$), шанс розвитку девіацій QD («межових показників», «слабкого нормального» рівня QD) зростає в 2,7 раза (ВШ=2,7; 95% ДІ [1,23-5,96]; $\chi^2 = 5,33$, $p = 0,02$).

Шанс виникнення психомоторних порушень у дітей, що народилися <35 тижня гестації в 3,94 раза більше, ніж у дітей, народжених з терміном гестації >35 тижнів (ВШ=3,94; 95% ДІ [1,42-10,94]; $\chi^2 = 6,53$, $p = 0,011$). Шанси формування психомоторних девіацій у дітей з малою масою при народженні, що мають оцінку за шкалою Апгар на 1 хвилині < 6 та суму балів при оцінці нервово-м'язової зрілості < 15 балів, збільшуються в 2,7 (ВШ=4,23;

95% ДІ [1,59-11,29]; $\chi^2 = 7,5$, $p = 0,006$) та в 2,5 (ВШ=2,5; 95% ДІ [1,12-5,57]; $\chi^2 = 4,37$, $p = 0,036$) рази, відповідно.

Побудовано рівняння логістичної регресії для прогнозування девіацій психомоторного розвитку на рівні «межового» і «слабкого нормального» з визначенням індексу QD, що має такий вигляд:

$$Y(QD) = 72 + 8,3 \cdot X_1 + 0,011 \cdot X_2 - 4,88 \cdot X_3,$$

де X_1 – поліморфізм С/Т гена FADS2 (rs174583): 1 – генотип СС/СТ, 0 – генотип ТТ, X_2 – маса тіла при народженні в г, X_3 – наявність у матері під час вагітності гострого пієлонефриту: 0 – відсутній, 1 – присутній.

Також для демонстрації взаємозв'язку показників фізичного розвитку (маси та довжини тіла) дітей, народжених з малою масою тіла, з поліморфізмом С/Т гена ACTN3 (rs1815739) були розраховані такі регресійні лінійні рівняння:

$$Y(\text{маса тіла у віці 12 місяців}) = 8355 + 0,5 \cdot X_1 - 416 \cdot X_2,$$

де X_1 – маса тіла при народженні в г; X_2 – поліморфізм С/Т гена ACTN3 (rs1815739): 0 – генотип СС/СТ, 1 – генотип ТТ.

$$Y(\text{довжина тіла у віці 12 місяців}) = 34,9 + 0,89 X_1 - 0,87 X_2 - 3,46 \cdot X_3,$$

де X_1 – довжина тіла при народженні в см; X_2 – наявність загрози переривання вагітності у другому триместрі: 0 – відсутній, 1 – присутній; X_3 – поліморфізм С/Т гена ACTN3 (rs1815739): 0 – генотип СС/СТ, 1 – генотип ТТ.

Отримані результати визначення критеріїв ризику порушень фізичного і психомоторного розвитку з урахуванням поліморфізмів генів COL1A1 (rs1107946), FADS2 (rs174583), ACTN3 (rs1815739) повинні бути використані для персоніфікації алгоритму спостереження дітей, народжених з малою масою тіла, протягом першого року життя.

ВИСНОВКИ

1. На сучасному етапі в Україні та в усьому світі невпинно зростає кількість передчасних пологів і, як наслідок, кількість дітей, народжених з малою масою тіла, що мають високий ризик реалізації порушень соматичного здоров'я в майбутньому. Сьогодні ВООЗ до пріоритетних напрямків своєї роботи відносить оптимізацію профілактичних заходів щодо попередження порушень фізичного і психомоторного розвитку у дітей та збереження природнього вигодовування для зменшення ризику розвитку хвороб як в дитячому, так і в дорослому віці. Представлена робота присвячена вирішенню

актуального завдання педіатрії щодо удосконалення профілактики та прогнозування розвитку фізичних і психомоторних порушень у дітей раннього віку, народжених з малою масою тіла (1500-2499 г), на підставі вивчення особливостей їх фізичного і психомоторного розвитку, поліморфізмів генів COL1A1 (rs1107946), FADS2 (rs174583), ACTN3 (rs1815739) з визначенням критеріїв для формування груп ризику.

2. До несприятливих факторів, які асоціюються з народженням дітей з малою масою тіла (1500-2499 г), відносяться такі: загроза переривання вагітності в першому триместрі (ВШ=4,12; 95% ДІ [2,06-8,24]; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,0001$) та другому триместрі (ВШ=4,35; 95% ДІ [2,03-9,]; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,001$); перенесені під час вагітності матері гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів (ВШ=3,10; 95% ДІ [1,2-7,66]; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,02$); наявність генотипу AA поліморфізму C/A гена COL1A1 (rs1107946) (ВШ=5,64; 95% ДІ [2,14 – 13,16]; $\chi^2 = 16,05$, $p = 0,0001$); наявність генотипу TT поліморфізму C/T генотипу TT поліморфізму C/T гена ACTN3 (rs1815739) (ВШ=2,82; 95% ДІ [1,07 – 6,8]; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,05$).

3. Передчасно народжені діти з масою 1500-1999 г мають особливості перебігу неонатального періоду, а саме: достовірно нижчу оцінку за шкалою Апгар на першій хвилині (6 (2; 7) проти 8 (7; 8) порівняно з контрольною групою), вищу частоту реєстрації синдрому дихальних розладів (82,0%), синдромів підвищеної збудливості (38,0%), пригнічення (44,0%), рухових розладів (6,0%) (порівняно з іншими групами з масою при народженні вище 1999 г; $p < 0,05$); а також достовірно частішу реєстрацію анемії легкого ступеня протягом першого року життя (порівняно з іншими групами з масою при народженні вище 1999 г; $p < 0,05$). Синдром пригнічення в неонатальному періоді у передчасно народжених дітей з масою 2000–2499 г був виявлений достовірно частіше порівняно з доношеними дітьми (20,3% проти 0% відповідно), а у 43,5% дітей III групи – частіше порівняно з дітьми II та IV груп ($p < 0,05$).

4. При оцінці показників фізичного розвитку встановлено, що у дітей I групи у віці 12 місяців в 6,0% випадків значення індексу маси тіла відповідало категорії нижче «-2» стандартного відхилення, в той час як ризик надмірної маси був зареєстрований у 20,0% дітей. «Межові» показники коефіцієнта QD визначено у 6,0% недоношених дітей з масою 1500-1999 г (достовірність відмінностей між I та II групами $p < 0,05$); «слабкий нормальний» рівень психомоторного розвитку – у 42,0% дітей I групи, у 18,6% – II групи, у 8,7% – III групи (достовірність відмінностей між I та II, III, IV групами, II та IV групами $p < 0,05$).

5. Встановлено, що нижчі показники коефіцієнта нервово-психічного розвитку (I група – 79,0 (75,0; 87,5), II група – 87,50 (83,0; 92,0), III група – 75,0 (75,0; 83,0)) реєструються у дітей з гомозиготним генотипом TT гена FADS2 (rs1745683) порівняно з дітьми з генотипом CC для всіх груп ($p < 0,05$).

Генотип ТТ гена АСТN3 (rs1815739) асоціюється з найнижчими відносними показниками прибавки маси тіла у віці 6 місяців в II групі (190 (168; 199)%) і в III групі (176 (163; 219)) та з найнижчими відносними показниками прибавки довжини тіла в 6 і 12 місяців життя в I групі (32 (27; 35) % і 56 (52; 61) %), в II групі (31 (28; 31,5) % і 53 (51; 55) %), в III групі (30 (25,5; 35;) % і 52 (47; 59)%). Встановлено позитивну кореляційну залежність між тривалістю природнього вигодовування та щомісячним приростом довжини тіла у передчасно народжених дітей та дітей з низькою масою до терміну гестації з генотипом ТТ гена АСТN3 (rs1815739): $\gamma = +0,58$, $\gamma = +0,76$, $\gamma = +0,61$ в I, II та III групах спостереження відповідно.

6. У недоношених дітей з масою тіла при народженні 1500-1999 г достовірно частіше ($p < 0,05$), порівняно з іншими групами спостереження, виявлені такі генотипові характеристики: алель А гена колагену COL1A1 (rs1107946), генотип ТТ гена FADS2 (rs174583)) та генотип ТТ гена АСТN3 (rs1815739). Порушення мінеральної щільності кісткової тканини зі значенням Z-score 1-2,5 стандартного відхилення зареєстровано у 40,5% дітей, народжених з малою масою тіла (1500-2499 г) з генотипом AA гена колагену COL1A1 (rs1107946) на штучному вигодовування порівняно 14,3% випадків у дітей з генотипом CC ($p < 0,05$) на грудному вигодовуванні. У 16,2% дітей з генотипами AA та CA, що знаходились на штучному вигодовуванні, показники мінеральної щільності кісткової тканини становлять $\leq 2,5$ СВ.

7. У дітей, народжених з малою масою тіла, до факторів ризику розвитку надмірної маси тіла в річному віці слід віднести термін гестації < 35 тижнів, масу тіла при народженні < 1950 г; до чинників ризику розвитку психомоторних порушень – термін гестації < 35 тижнів, масу тіла при народженні < 1950 г, оцінку за шкалою Апгар $< 6,0$ на 1 хвилині, суму балів при оцінці нервово-м'язової зрілості < 15 . Для прогнозування змін коефіцієнта психомоторного розвитку розраховані регресійні логістичні рівняння, що включають генотипи поліморфізму С/Т гена FADS2 (rs174583), масу тіла при народженні, перенесений під час вагітності гострий пієлонефрит.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для об'єктивної оцінки фізичного розвитку дітей, народжених з малою масою тіла (1500–2499 г), рекомендовано використовувати таблиці Фентона до 40-50 тижнів постконцептуального віку на амбулаторному етапі.

2. До групи ризику розвитку можливо надмірної маси слід включати дітей раннього віку, що мають такі критерії: маса тіла при народженні < 1950 г, термін гестації < 35 тижнів, та психомоторних порушень: термін гестації < 35 тижнів, маса тіла при народженні < 1950 г, оцінка за шкалою Апгар при народженні за 1 хвилину $< 6,0$ і сума балів за шкалою нервово-м'язової зрілості < 15 .

3. З метою прогнозування порушень фізичного та психомоторного розвитку у дітей, що народилися з малою масою тіла, слід проводити генетичне дослідження з визначенням поліморфізмів генів ACTN3 (rs1815739), COL1A1 (rs1107946), FADS2 (rs174583).

4. Для оцінки мінеральної щільності кісткової тканини у дітей, народжених з малою масою тіла, необхідно проводити ультразвукову денситометрію.

5. Для прогнозування девіацій психомоторного розвитку на рівні «межового» і «слабкого нормального» з визначенням індексу QD доцільно використовувати таке рівняння: $Y (QD) = 72 + 8,3 \cdot X1 + 0,011 \cdot X2 - 4,88 \cdot X3$, де X1 – поліморфізм C/T гена FADS2 (rs174583): 1 – генотип CC/CT, 0 – генотип TT, X2 – маса тіла при народженні в г, X3 – наявність у матері під час вагітності гострого пієлонефриту: 0 – відсутній, 1 – присутній.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Shumna T. Ye., Levchuk T. O. Characteristics of the physical growth and development of infants born with low body weigh. *Запорозж. мед. журн.* 2018. Т. 20, № 1. С. 91–96. DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.122118. (Здобувачем проведено літературний пошук та підготовка статті до друку)

2. Shumna T. Ye., Kamyshnyi O. M., Levchuk T.O. Analysis of COL1A1 gene (rs1107946) polymorphism as a risk factor for low birth weight. *Запорозж. мед. журн.* 2019. Т. 21, № 4. С. 471–477. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.4.173342. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів та підготовка статті до друку).

3. Shumna T. Ye., Levchuk-Vorontsova T. O. Assessment of the nervous system state in low birth weight children taking into account the FADS2 rs174583 (C/T) gene polymorphism. *Запорозж. мед. журн.* 2020. Т. 22, № 5. С. 652–663. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.5.214737. (Здобувачем проведено статистичну обробку результатів та підготовка статті до друку).

4. Shumna T. Ye., Levchuk-Vorontsova T. O. Diagnostic possibilities of determination of osteogenesis disorders in children born with low body weight. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020. Vol. 10 (9). P. 937–951. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.09.114>. (Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку результатів та підготовка статті до друку).

5. Levchuk-Vorontsova T. O. The study of the prevalence and impact of polymorphism of the C/T gene ACTN3 (rs1815739) in the physical development of children born with low birth weight. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020. Vol. 10 (11). P. 114–136. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.11.012>. 5.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

6. Стан нервової системи новонароджених дітей з малою масою в залежності від генотипу поліморфізму С/Т ГЕНА FADS2 (RS174583) / Т. Є. Шумна, Л. М. Боярська, О. М. Камишний, Т. О. Левчук. *Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. Т. 13, № 3. С. 54–55. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів та підготовка тез до друку).

7. Шумна Т. Є., Левчук Т. О. Порівняння особливостей розподілу поліморфізму с / т гена FADS2 (rs174583) у дітей Запорізького регіону, що були народжені з малою тіла з даними світових популяційних досліджень. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією* : матеріали укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, 19-20 бер. 2019 р., м. Харків. Х., 2019. С. 251–252. (Здобувачем проведено відбір хворих та статистична обробка даних, підготовка тез до друку).

8. Шумна Т. Є., Левчук Т. О. Щільність кісткової тканини у дітей, що народжені з малою масою тіла, в умовах промислового міста. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених, м. Полтава, 22.11.19 р. Полтава, 2019. С. 28. (Здобувачем проведено обстеження хворих та статистична обробка даних, підготовка тез до друку).

9. Левчук Т. О., Іванова К. О. Фактори ризику народження дітей з малою масою тіла. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, 18 бер. 2016 р., м. Харків. Х., 2016. С. 183. (Здобувачем проведено обстеження хворих та статистична обробка даних, підготовка тез до друку).

АНОТАЦІЯ

Левчук-Воронцова Т.О. Оптимізація профілактики та прогнозування розвитку фізичних та психомоторних порушень у дітей раннього віку, народжених з малою масою тіла. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Дисертація присвячена оптимізації профілактики та прогнозуванню розвитку фізичних і психомоторних порушень у дітей раннього віку, народжених з малою масою тіла.

Обстежено 137 дітей, народжених з малою масою тіла, які були розподілені на такі групи: I група – 50 передчасно народжених дітей з вагою при народженні 1500-1999 г (1776,26±20,06 г), II група – 64 передчасно народжені дитини з вагою при народженні 2000-2499 г (2225,31±19,46 г), III група – 23 дитини з низькою масою тіла до терміну гестації (2105,00±56,4 г). 31 дитина з нормальним терміном гестації і масою при народженні більше

2500 г ($3009,03 \pm 73,04$ г) склала контрольну групу. Визначені несприятливі фактори, які асоціювались з народженням дітей з малою масою тіла (1500 – 2499 г), а саме: загроза переривання вагітності в першому триместрі та другому триместрі; перенесене під час вагітності гостре респіраторне захворювання верхніх дихальних шляхів, наявність рецесивних генотипів поліморфізмів С/А гена COL1A1 (rs1107946) поліморфізму С/Т АСТN3 (rs1815739). Діти І групи мали такі особливості перебігу неонатального періоду: нижча оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині, вища частота реєстрації синдрому дихальних розладів, синдромів гіперзбудливості, пригнічення, рухових розладів, анемія І ступеня протягом першого року життя. Тільки у 6,0% дітей І групи були визначені «межові» показники коефіцієнта нервово-психічного розвитку QD. Психомоторний розвиток на рівні «слабкого нормального» реєструвався у 42,0% дітей ІІ групи, 18,6% дітей ІІІ групи, у 8,7% дітей ІІІІ групи. Оцінена клінічна значущість поліморфізмів генів FADS2 (rs174583), АСТN3 (rs1815739), COL1A1 (rs1107946) у дітей з малою масою тіла при народженні (1500–2499 г) щодо фізичного та психомоторного розвитку. Встановлено критерії формування груп ризику дітей, народжених з малою масою тіла, щодо розвитку можливо надмірної маси: термін гестації < 35 тижнів і маса тіла при народженні < 1950 г, та психомоторних порушень: термін гестації < 35 тижнів, маса тіла при народженні < 1950 г, оцінка за шкалою Апгар при народженні за 1 хвилину < 6,0 і сума балів за шкалою нервово-м'язової зрілості < 15, та розроблений алгоритм їх спостереження.

Ключові слова: передчасно народжені діти, мала маса тіла, фізичний розвиток, психомоторний розвиток, поліморфізм генів.

АННОТАЦІЯ

Левчук-Воронцова Т. О. Оптимизация профилактики и прогнозирования развития физических и психомоторных нарушений у детей раннего возраста, рожденных с низкой массой тела. – На правах рукописи. Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Запорожский государственный медицинский университет, МЗ Украины, Запорожье, 2021.

Диссертация посвящена оптимизации профилактики и прогнозирования развития физических и психомоторных нарушений у детей раннего возраста, рожденных с низкой массой тела, на основании изучения особенностей их физического и психомоторного развития, полиморфизмов генов с формированием критериев для формирования группы риска и разработки алгоритма наблюдения.

Уточнены неблагоприятные факторы рождения детей с низкой массой тела. Изучены клинические особенности неонатального периода и первого года

жизни. Определены особенности физического и психомоторного развития в зависимости от полиморфизмов генов COL1A1 (rs1107946), FADS2 (rs174583), ACTN3 (rs1815739). Дети с рецессивным генотипом ТТ полиморфизма гена FADS2 (rs174583) имели более низкие показатели коэффициента QD в сравнении с детьми с доминантным генотипом. Более низкие относительные показатели прибавки роста и длины тела были выявлены у детей с генотипом ТТ полиморфизма гена ACTN3 (rs1815739). Доказана связь между полиморфизмом гена коллагена COL1A1 (rs1107946) и изменениями минеральной плотности костной ткани у детей, рождённых с низкой массой тела, которые находились преимущественно на искусственном вскармливании. Разработаны критерии для формирования группы риска развития психомоторных и физических нарушений, составлены регрессионные уравнения для прогнозирования коэффициента QD и подтверждения взаимосвязи физических показателей с генетическими особенностями.

Ключевые слова: преждевременно рожденные дети, низкая масса тела при рождении, физическое развитие, психомоторное развитие, полиморфизм генов.

ANNOTATION

Levchuk-Vorontsova T.O. Optimization of prevention and prediction of the development of physical and psychomotor disorders in children of young age born with low body weight. - On the rights of the manuscript.

The dissertation for the competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences (Doctor of Philosophy) of a specialty 14.01.10 – pediatrics. – Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, 2021.

The dissertation is devoted to optimization of prevention and predicting of development of physical and psychomotor disorders in children of young age born with low body weight and was made on the basis of studying features of their physical and psychomotor development, gene polymorphisms with following creation of criteria for formation of the risk group and of the observation algorithm.

The unfavorable factors of the birth of children with low body weight have been clarified. The clinical features of the neonatal period and the first year of life have been studied. The features of physical and psychomotor development were determined depending on the polymorphisms of the COL1A1 (rs1107946), FADS2 (rs174583), ACTN3 (rs1815739) genes. Children with the recessive TT genotype of the FADS2 gene polymorphism (rs174583) had lower QD scores in comparison with children with the dominant genotype. Lower relative indices of the increase in height and body length were found in children with the TT genotype of the ACTN3 gene polymorphism (rs1815739). The correlation between the polymorphism of the collagen COL1A1 (rs1107946) gene with

changes in the mineral density of bone tissue in children born with low birth weight, who were predominantly formula-fed, has been proven. Criteria for the formation of a risk group for the development of psychomotor and physical disorders have been developed, regression equations have been drawn up to predict the QD coefficient and confirm the connection between physical indicators and genetic characteristics.

Key words: premature babies, physical development, psychomotor development, low birth weight, gene polymorphism.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ACTN3	– alpha-actinin-3, актинин, альфа 3
COL1A1	– collagen type I alpha 1 chain, колаген тип I, ланцюг альфа 1
FADS2	– fatty acid desaturase 2 (десатураза жирних кислот 2)
QD	– коефіцієнт психомоторного розвитку
ВООЗ	– Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
СВ	– стандартне відхилення

Підписано до друку 12.04.2021 Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9
Наклад – 100 прим. Замовлення № 9149
Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету 69035
м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.