

О.В. Лебедева¹, Т.А. Чикина²¹ Астраханская государственная медицинская академия, Российская Федерация² 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 p 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; $p = 0,002$) и экстренной операцией кесарева сечения (ОКС) (ОШ 7,48, 95% ДИ 1,28–43,74; $p = 0,008$). Увеличивали шанс на выживание вагинальные роды (ОШ 0,12, 95% ДИ 0,01–0,86; $p = 0,032$). У новорожденных с ЭНМТ факторами повышенного риска ранней неонатальной смертности стали гестационный возраст (ОШ 2,86, 95% ДИ 1,06–7,73; $p = 0,038$), 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; $p = 0,048$). **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. Chikina²¹ Astrakhan State Medical Academy, Russian Federation² 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 (OR 4.40, 95% CI 1.56–11.71; $p = 0.002$) and emergency Caesarean section (OR 7.48, 95% CI 1.28–43.74; $p = 0.008$). A vaginal birth increased the survival chance (OR 0.12, 95% CI 0.01–0.86; $p = 0.032$). Newborns with an ELBW had the following factors of the increased risk of the early neonatal mortality: gestational age (OR 2.86, 95% CI 1.06–7.73; $p = 0.038$), Apgar score at the 5th minute (OR 1.91, 95% CI 0.99–3.69; $p = 0.050$) and presence of chorioamnionitis (OR 5.45, 95% CI 1.0–29.53; $p = 0.048$). An elective Caesarean section increased the survival chance (OR 0.02, 95% CI 0.001–0.44; $p = 0.048$). **Conclusion:** Summarizing the obtained data, we can conclude that besides a gestational age the risk of early neonatal mortality in newborns with a VLBW may be increased due to the emergency Caesarean section, with an ELBW — due to a low Apgar score at the 5th minute and the presence of mother's chorioamnionitis. A vaginal birth in newborns with a VLBW and an elective Caesarean section in children with an ELBW increase survival chances.

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		P	ЭНМТ		P
	Умершие (n = 18)	Выжившие (n = 56)		Умершие (n = 28)	Выжившие (n = 25)	
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	3,8 ± 2,1	5,7 ± 1,8	< 0,001	3,4 ± 1,7	4,2 ± 2,1	0,131
• на 5-й мин, баллы	5,2 ± 1,9	6,5 ± 1,0	< 0,001	4,7 ± 1,4	5,5 ± 1,8	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. (%)		P	ЭНМТ, абс. (%)		P
	Умершие (n = 18)	Выжившие (n = 56)		Умершие (n = 28)	Выжившие (n = 25)	
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 глубоко недоношенных 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	Кoeffициент регрессии b_j	p
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	Кoeffициент регрессии b_i	p
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 глубоко недоношенных новорожденных [10, 11]. В то же время, W. Thomas и соавт. считают, что доказать независимый эффект хориоамнионита на перинатальные исходы у глубоко недоношенных 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 оперативного родоразрешения в группе выживших новорожденных с ЭНМТ было достоверно выше. В этих случаях беременные находились на дородовой госпитализации, где им проводилась полноценная дородовая 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 I. Arad и соавт. [8]. В работе P. K. Mihuri 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. Alfrevic 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.

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.

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.