



Прилуцкая В.А.¹ ✉, Сукало А.В.¹, Мириленко А.П.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный аграрный технический университет, Минск, Беларусь

Ключевые предикторы вероятности рождения крупновесных и маловесных к сроку гестации новорожденных

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция – Прилуцкая В.А.; сбор и обработка материала – Прилуцкая В.А.; статистическая обработка данных – Прилуцкая В.А., Мириленко А.П.; написание текста – Прилуцкая В.А.; редактирование – Прилуцкая В.А., Сукало А.В.

Подана: 24.01.2022

Принята: 21.02.2022

Контакты: 2489861@rambler.ru

Резюме

Цель. Разработка моделей определения вероятности рождения крупновесных и маловесных к сроку гестации доношенных новорожденных на основании анамнестических и клинических характеристик родителей и особенностей течения гестационного процесса.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 455 доношенных новорожденных, родившихся в период с 2018 по 2021 г. на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Дети разделены на 3 группы. Основную группу 1 (Гр1) составили 157 детей, рожденных крупновесными к сроку гестации, основную группу 2 (Гр2) – 77 маловесных к сроку гестации, группу контроля (Гр3) – 221 ребенок, рожденный с антропометрическими показателями, соответствующими сроку гестации. Для оценки физического развития новорожденных использовали программу Intergrowth-21st.

Результаты. Основным изучаемым событием была масса тела (МТ) новорожденного более 90-го или менее 10-го перцентиля значений для данного гестационного возраста и пола. На основании многофакторного регрессионного анализа показано, что наиболее значимыми факторами, ассоциированными с рождением крупновесного ребенка, выступают МТ матери накануне родов, гестационная прибавка МТ, вес первого ребенка при рождении, уровень глюкозы в третьем триместре беременности, кратность родов, гестационный возраст и пол новорожденного. Для рождения ребенка, маловесного к сроку гестации, значимыми предикторами являются МТ при рождении первого сибса, плацентарная недостаточность, диагностированная антенатально задержка роста плода, уровень глюкозы матери в третьем триместре беременности и гестационный возраст ребенка.

Выводы. Выявленные различные факторы риска для анализируемых форм отклонений физического развития у новорожденных отражают отличия в генезе данных нозологических форм («крупновесный к сроку гестации» и «маловесный для

гестационного возраста»). Прогностическая точность разработанных моделей составила для крупновесных новорожденных 79,2% (95% ДИ 73,2–85,2), для маловесных – 92,3% (95% ДИ 87,5–97,2), что обосновывает целесообразность их использования в практической деятельности.

Ключевые слова: дети, новорожденный, маловесный к сроку гестации, крупновесный к сроку гестации, клинико-анамнестические данные, прогностическая модель, факторы риска

Prylutskaya V.¹ ✉, Sukalo A.¹, Mirylenka A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Belarusian State Agrarian Technical University, Minsk, Belarus

Key Predictors of the Probability of Birth of Large and Small for Gestational Age Newborns

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design – Prylutskaya V.; collection of material – Prylutskaya V.; statistical processing of results – Prylutskaya V., Mirylenka A.; writing the text – Prylutskaya V.; editing – Prylutskaya V., Sukalo A.

Submitted: 24.01.2022

Accepted: 21.02.2022

Contacts: 2489861@rambler.ru

Abstract

Purpose. The purpose of the study is to develop models for determining the probability of the birth of large and small for gestational age term newborns, using the anamnestic and clinical characteristics of the parents and the course of the gestational process.

Materials and methods. A comprehensive examination of 455 full-term newborns born in the period from 2018 to 2021 was carried out on the basis of the State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child". Children are divided into 3 groups. The main group 1 (Gr1) consisted of 157 large for gestational age newborns, the main group 2 (Gr2) – 77 small for gestational age, the control group (Gr3) – 221 newborns born with anthropometric parameters corresponding to the gestational age (appropriate for gestational age). To calculate the assessment of the physical development of newborns, the Intergrowth-21st program was used.

Results. The primary outcome studied was neonatal body weight (BW) greater than the 90th or less than the 10th percentile for gestational age and sex. Based on multivariate regression analysis, it was shown that the most significant factors associated with the birth of large for gestational age newborns are the mother's BW on the eve of delivery, gestational weight gain, birth weight of the first child, glucose level in the third trimester of pregnancy, frequency of delivery, gestational age, and sex of the newborn. For the birth of a small for gestational age, significant predictors are BW at the birth of the first sibling, placental insufficiency, antenatally diagnosed fetal growth retardation, maternal glucose levels in the third trimester of pregnancy and the gestational age of the child.

Conclusions. Identified various risk factors for the analyzed forms of deviations of physical development in newborns reflect differences in the genesis of these nosological forms

("large for gestational age" and "small for gestational age"). The predictive accuracy of the developed models was 79.2% (95% CI 73.2–85.2) for large for gestational age newborns, 92.3% (95% CI 87.5–97.2) for small for gestational age, which substantiates the expediency their use in practice in healthcare organizations.

Keywords: children, newborn, small for gestational age, large for gestational age, clinical and anamnestic data, prognostic model, risk factors

■ ВВЕДЕНИЕ

Масса тела (МТ) новорожденного является одновременно маркером пренатального состояния и надежным предиктором здоровья новорожденных детей [1]. Рост плода – результат сложного динамического взаимодействия ряда компонентов (материнские и плодовые факторы, внутриутробная среда, питание женщины, генетика и функция плаценты).

Универсального определения чрезмерного роста при рождении не существует. В большинстве исследований в неонатологии и педиатрии в случае значения МТ новорожденного более 90-го перцентиля для гестационного возраста принято диагностировать «крупновесный к сроку гестации» (МКБ-10: P08.1), если МТ при рождении превышает 4500 г – «чрезмерно крупный ребенок» (МКБ-10: P08.0) [2]. В случае массы тела ребенка, равной значению менее 10-го перцентиля для гестационного возраста и пола, устанавливается одно из следующих нарушений, классифицируемых МКБ-10 как «Замедленный рост и недостаточность питания плода (МКБ-10: P05)»: «Маловесный для гестационного возраста (МКБ-10: P05.0)», когда масса тела была ниже, а длина тела выше 10-го перцентиля для гестационного возраста, и «Малый для гестационного возраста (МКБ-10: P05.1)», когда масса и длина тела были ниже 10-го перцентиля для гестационного возраста [2].

Большая масса тела и крупновесность для гестационного возраста (КГВ) связаны с более высокой неонатальной заболеваемостью. Младенцы КГВ склонны к гипогликемии, гипербилирубинемии и гипотермии, что требует своевременной диагностики и лечения [1, 3]. У таких детей чаще диагностируют метаболические нарушения, проблемы роста и развития, задержки психомоторного развития, рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания, а в более позднем возрасте с большей вероятностью будут верифицированы хронические заболевания (ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца) [3].

Маловесные для гестационного возраста (МГВ) новорожденные имеют повышенные риски неонатальной заболеваемости и смертности по сравнению с младенцами с должноствующими антропометрическими характеристиками, формирования ранних осложнений с необходимостью госпитализации [4]. За последние годы изменились роль и конкретный вклад традиционных факторов риска внутриутробного формирования малых для гестационного возраста. Показаны увеличение значения гипертензивных расстройств беременности и прегестационного сахарного диабета (СД) и стабильность роли плацентарной недостаточности, возраста матери и срока гестации в динамике последних десятилетий [5]. С 2016 г. в акушерской практике для антенатальной диагностики задержки роста плода рекомендовано использовать положения Международного консенсуса, проведенного по Дельфийской системе,

объединяющего как внутриутробные антропометрические характеристики, так и доплерометрические параметры [6]. Однако, несмотря на эффективность внедрения последнего, отмечаются сложности дифференциации между конституционально маловесными плодами и истинным ограничением темпов роста.

Убедительно доказано, что большинство случаев перинатальной гибели маловесных младенцев могут быть предотвращены, а частота развития перинатальных осложнений может быть снижена за счет эффективного прогнозирования, профилактического лечения пациенток группы высокого риска и обеспечения мультидисциплинарного сопровождения беременности и родов [7]. Для маловесных младенцев в последующем также характерно раннее развитие хронических неинфекционных заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности предстоящей жизни [8].

Изучение механизмов внутриутробного формирования отклонений массы тела при рождении, выявление наиболее значимых факторов риска рождения крупновесных и маловесных к сроку гестации новорожденных для проведения превентивных мероприятий представляются важными аспектами научных исследований, а разработка диагностических программ с превентивно-профилактической направленностью в рамках индивидуального подхода к детям групп риска относится к актуальным направлениям современных перинатологии и педиатрии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать мультивариантные регрессионные модели определения вероятности рождения крупновесных и маловесных к сроку гестации доношенных новорожденных, используя анамнестические и клинические характеристики родителей и особенности течения гестационного процесса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На клинической базе Белорусского государственного медицинского университета в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» в период с 2018 по 2021 г. проведено проспективное когортное исследование с ретроспективным сбором данных для определения предикторов рождения детей с отклонениями массы тела. Выполнено медицинское обследование и проанализирована медицинская документация 455 новорожденных детей. Основную группу 1 (группа 1, Гр1) составили 157 крупновесных к сроку гестации новорожденных, основную группу 2 (группа 2, Гр2) – 77 маловесных к сроку гестации. Группа контроля (группа 3, Гр3) – 221 ребенок с соответствующим сроку гестации ФР.

Критерии включения: доношенные новорожденные, отсутствие отказа женщины от использования данных в исследовании. Критерии исключения: новорожденные от матерей с наличием сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями, СД 1–2-го типа, а также от матерей, которые употребляли психоактивные вещества; дети от многоплодной беременности; наличие выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний и болезней обмена у новорожденного. Программа исследования, карта обследования новорожденных детей, форма информированного согласия для выполнения исследований одобрены и утверждены на заседании комитета по этике при Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя». На всех

обследованных новорожденных получены информированные согласия от законных представителей (мать или отец).

Проведен сравнительный анализ данных анамнеза жизни, особенностей течения беременности и родов у матерей, клинических, инструментальных и лабораторных (гематологические и биохимические параметры, показатели липидного статуса, витамина D) методов исследования у матерей. Данные анамнеза матерей, состояния здоровья и результатов лабораторно-инструментального обследования новорожденных детей получены путем выкопировки результатов обследования из медицинской документации: форма № 112/у «История развития ребенка»; форма № 096/у «История родов»; форма № 097/у «История развития новорожденного»; форма № 113/у «Обменная карта», форма № 003/у-07 «Медицинская карта стационарного пациента». Для оценки физического развития новорожденных использовали программу Intergrowth-21st [9]. Общее количество оцененных факторов – 153.

Гестационный возраст крупновесных, маловесных к сроку гестации новорожденных и детей группы сравнения колебался от 37,0 до 41,0 недели. Характеристика новорожденных исследуемых групп представлена в табл. 1. В соответствии с критериями включения у маловесных и крупновесных новорожденных все прямые (масса тела (МТ), длина тела (ДТ), окружности головы и груди) и производные (перцентили и z-score МТ к гестационному возрасту) антропометрические показатели имели статистически значимые различия ($p < 0,001$). Прогнозируемый рост девочек, рассчитанный по формуле В.В. Смирнова [10], составил в Гр1 – 167 (165–170) см, что статистически значимо выше показателей Гр2 (165 (163–168) см) и Гр3 (166 (164–169) см) ($H=9,41$, $p=0,009$; $z_{1-2}=2,71$, $p=0,020$; $z_{1-3}=2,65$, $p=0,024$). Медиана оценки по шкале Апгар на 5-й минуте у маловесных новорожденных детей, хотя и находилась в пределах 8 баллов, была статистически значимо ниже, чем у детей, рожденных с соответствующей сроку гестации массой тела ($p < 0,001$), что обусловлено более высокой долей детей с оценкой менее 8 баллов. Данный факт подчеркивает сниженный адаптационный потенциал у маловесных новорожденных. Большинство маловесных новорожденных (52 (67,5%)) были переведены на вторые этапы выхаживания для дальнейшего оказания медицинской помощи.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10, SPSS 26, Microsoft Excel. Качественные признаки представлены абсолютными величинами и относительными частотами. Проверка на нормальность распределения количественных признаков осуществлена по критериям Лиллиефорса, Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала ($\pm 95\%$ ДИ), t-тест для сравнения данных в 2 группах или дисперсионный анализ (англ. – Analysis of variance, ANOVA) для сравнения данных в нескольких группах. При отличном от нормального распределения данных определяли медиану (Me) и интерквартильный размах (25%–75%), для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики (тест Манна – Уитни (U) для сравнения данных в 2 группах или тест Краскела – Уоллиса (H) для сравнения данных в нескольких группах). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовали критерий Пирсона Хи-квадрат (Pearson

Таблица 1
Характеристика новорожденных детей исследованных групп, Ме (25%–75%)
Table 1
Study groups newborns' characteristics, Me (25%–75%)

Показатель	Новорожденные дети			Статистическая значи- мость различий
	Гр1, n=157	Гр2, n=77	Гр3, n=211	
Срок гестации, недель	39,5 (38,5–40,0)	38,0 (37,0–39,0)	39,0 (38,5–40,0)	H=46,94, p<0,001; z ₁₋₂ =6,69, p<0,001; z ₁₋₃ =1,96, p=0,150; z ₂₋₃ =5,49, p<0,001
Пол, абс. ч (%): – женский – мужской	63 (40,13) 94 (59,87)	51 (66,23) 26 (33,77)	107 (48,42) 114 (51,58)	$\chi^2=14,10$, p<0,001; $\chi^2_{1-2}=14,09$, p<0,001; $\chi^2_{1-3}=2,55$, p=0,110; $\chi^2_{2-3}=7,28$, p=0,007
Масса тела (МТ), грамм	4200 (4090–4400)	2420 (2200–2540)	3350 (3100–3590)	H=374,14, p<0,001; z ₁₋₂ =18,28, p<0,001; z ₁₋₃ =13,69, p<0,001; z ₂₋₃ =8,42, p<0,001
Перцентили МТ	98,3 (96,2–99,4)	5,9 (2,4–9,1)	63,7 (44,3–80,8)	H=379,37, p<0,001; z ₁₋₂ =18,45, p<0,001; z ₁₋₃ =13,71, p<0,001; z ₂₋₃ =8,58, p<0,001
Z-score МТ	2,12 (1,77–2,54)	-1,56 (-1,98–1,33)	0,35 (-0,14–0,87)	H=378,98, p<0,001; z ₁₋₂ =18,43, p<0,001; z ₁₋₃ =13,72, p<0,001; z ₂₋₃ =8,56, p<0,001
Длина тела, см	56,0 (55,0–57,0)	48,0 (46,0–49,0)	52,0 (51,0–54,0)	H=296,56, p<0,001; z ₁₋₂ =16,50, p<0,001; z ₁₋₃ =11,43, p<0,001; z ₂₋₃ =8,33, p<0,001
Прогнозируемый рост мальчиков, см	180 (178–182)	178 (175–179)	179 (176–182)	H=7,62, p=0,022; z ₁₋₂ =2,75, p=0,018; z ₁₋₃ =1,12, p=0,792; z ₂₋₃ =2,09, p=0,109
Прогнозируемый рост девочек, см	167 (165–170)	165 (163–168)	166 (164–169)	H=9,41, p=0,009; z ₁₋₂ =2,71, p=0,020; z ₁₋₃ =2,65, p=0,024; z ₂₋₃ =0,52, p=1,000
Окружность головы, см	36,0 (36,0–37,0)	33,0 (32,0–33,0)	35,0 (34,0–35,0)	H=276,91, p<0,001; z ₁₋₂ =15,55, p<0,001; z ₁₋₃ =11,45, p<0,001; z ₂₋₃ =7,33, p<0,001
Окружность груди, см	36,0 (35,0–36,0)	31,0 (29,0–31,0)	35,0 (33,0–34,0)	H=319,71, p<0,001; z ₁₋₂ =16,87, p<0,001; z ₁₋₃ =12,23, p<0,001; z ₂₋₃ =8,09, p<0,001
Оценка по шкале Апгар на 1-й мину- те, баллов	8,0 (8,0–8,0)	8,0 (8,0–8,0)	8,0 (8,0–8,0)	H=0,27, p=0,874; z ₁₋₂ =0,08, p=1,000; z ₁₋₃ =0,10, p=1,000; z ₂₋₃ =0,00, p=1,000
Оценка по шкале Апгар на 5-й мину- те, баллов	8,0 (8,0–9,0)	8,0 (8,0–8,0)	8,0 (8,0–9,0)	H=21,35, p<0,001; z ₁₋₂ =1,93, p=0,160; z ₁₋₃ =1,94, p=0,138; z ₂₋₃ =3,61, p<0,001
Переведено на 2-й этап, абс. ч. (%)	53 (33,8)	52 (67,5)	72 (33,6)	$\chi^2=32,02$, p<0,001; $\chi^2_{1-2}=23,82$, p<0,001; $\chi^2_{1-3}=0,06$, p=0,810; $\chi^2_{2-3}=28,71$, p<0,001

chi-square test, χ^2), для вычисления которого прибегали к построению таблиц сопряженности при сравнении нескольких пропорций или бинарных выборок, а также точный критерий Фишера (F), уточняющий критерий – Фишер двусторонний (Fдв) для небольших выборок. Для отбора предикторов мультивариантной модели проведен моновариантный анализ. Для всех показателей рассчитаны отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом ($\pm 95\%$ ДИ) и уровень статистической значимости. Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода логистической регрессии [12, 13]. Использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Относительный вклад отдельных предикторов выражали с помощью статистики Вальда (распределение χ^2), а также стандартизованного коэффициента регрессии. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия, мерой которой служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции ($-2LL$), меру определенности – с использованием критериев Кокса – Снелла и Найджелкера (R^2). Точность модели оценивалась индексом конкордации (c-index), который в случае логистической регрессии определяется площадью под кривой операционных характеристик (AUC). Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе антропометрических и анамнестических данных родителей обследованных новорожденных выявлен ряд особенностей, что отражено в табл. 2 и 3. Возрастные характеристики отцов и матерей детей обследованных групп не имели статистически значимых различий. Отцы крупновесных к сроку гестации младенцев имели значимо более высокие показатели МТ и ИМТ по сравнению с Гр3 ($p < 0,001$ и $p < 0,001$).

Таблица 2
Характеристика отцов обследованных новорожденных
Table 2
Characteristics of the fathers of the examined newborns

Показатель	Группа 1, n=150	Группа 2, n=74	Гр3, n=212	Статистическая значимость различий
Возраст, лет	33,0 (30,0–37,0)	33,0 (29,0–37,0)	33,0 (29,0–36,0)	$H=2,31$, $p=0,315$; $z_{1-2}=0,03$, $p=1,000$; $z_{1-3}=1,35$, $p=0,531$; $z_{2-3}=1,10$, $p=0,817$
Рост, см	179 (177–180)	178 (175–180)	178 (176–180)	$H=8,52$, $p=0,014$; $z_{1-2}=2,56$, $p=0,031$; $z_{1-3}=2,33$, $p=0,059$; $z_{2-3}=0,85$, $p=1,000$
Масса тела, кг	80,0 (75,0–90,0)	77,0 (73,0–89,0)	78,0 (72,0–85,0)	$H=14,33$, $p<0,001$; $z_{1-2}=2,33$, $p=0,058$; $z_{1-3}=3,70$, $p<0,001$; $z_{2-3}=0,47$, $p=1,000$
ИМТ, кг/м ²	25,4 (23,7–28,1)	24,6 (23,4–27,5)	25,4 (24,2–26,8)	$H=14,12$, $p<0,001$; $z_{1-2}=1,48$, $p=0,417$; $z_{1-3}=3,75$, $p<0,001$; $z_{2-3}=1,41$, $p=0,475$

У матерей крупновесных детей были статистически значимо выше ($p=0,003$) показатели роста, составив 168 (164–171) см против 165 (160–170) см в группе женщин, родивших маловесных младенцев, что отражено в табл. 3. Прегравидарная МТ женщин группы 1 была статистически значимо выше матерей групп 2 и 3 ($N=36,88$, $p<0,001$). Прибавки массы за время беременности также были существенно выше у матерей младенцев макросомов (Гр1 – 14,0 (11,0–18,0) кг, Гр2 – 10,0 (8,5–13,0) кг, Гр3 – 13,0 (9,0–16,0) кг, $N=26,34$, $p<0,001$). Статистически значимо различались массы тела при рождении предыдущих доношенных в группах наблюдения (первые дети – $N=51,96$, $p<0,001$, вторые – $N=49,34$, $p<0,001$, третьи – $N=7,99$, $p=0,018$). Патологическое течение гестационного периода было характерно для женщин, родивших как маловесных, так и крупновесных младенцев. Доминирующими осложнениями в Гр1 являлись анемия ($p=0,030$), гипертензивные расстройства ($p=0,002$), гестационный СД ($p=0,004$). В течение беременности матерей Гр2 значимо выше была частота регистрации плацентарной недостаточности ($p<0,001$), задержки роста плода ($p<0,001$) и гипертензивных расстройств ($p=0,002$). Дисперсионный анализ лабораторных показателей женщин выявил статистически значимые различия в исследуемых группах по уровню глюкозы в 3-м триместре беременности ($N=11,88$, $p=0,003$), при отсутствии различий в содержании общего холестерина ($N=2,37$, $p=0,306$) и витамина D ($N=0,60$, $p=0,740$). Уровни витамина D во всех группах наблюдения находились в диапазоне гиповитаминоза. Согласно данным литературы, показана связь между низким содержанием витамина D в организме беременных женщин и повышенным риском осложнений во время беременности [11]. Нам не удалось обнаружить связь с такими принятыми факторами маловесности, как тромбофилия ($\chi^2=5,56$, $p=0,064$) и АФС ($\chi^2=4,69$, $p=0,096$), что, по-видимому, объясняется небольшим количеством пациентов с наличием данных факторов риска в выборке (табл. 3). Оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения чаще проводилось у матерей крупновесных и маловесных младенцев (61,8% в Гр1, 61,0% в Гр2 и 48,9% в Гр3, $\chi^2=7,39$, $p=0,025$).

Предикторы рождения крупновесного к сроку гестации новорожденного ребенка

Проведен анализ всех факторов, предположительно влияющих на риск рождения крупновесных доношенных новорожденных. В табл. 4 приведены факторы, имеющие максимальную статистическую значимость влияния на вероятность формирования крупной массы тела у обследованных доношенных детей. Среди дихотомических факторов статистически значимыми были: вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии (ОШ 2,70 (95% ДИ ОШ 1,25–5,87), $p=0,012$); гестационный сахарный диабет (ОШ 3,39 (95% ДИ ОШ 1,65–6,96), $p=0,001$), мужской пол ребенка (ОШ 1,68 (95% ДИ ОШ 1,14–2,49), $p=0,009$). Исследуемые факторы (МТ отца ребенка, ИМТ отца, МТ матери накануне родов, гестационная прибавка МТ, МТ при рождении первого и второго sibсов, глюкоза матери в третьем триместре беременности, беременность и роды по счету, срок гестации) – количественные, поэтому ОШ показывает не отношение между группами, а отношение прогнозов при изменении значения фактора на единицу (например, для МТ отца – на килограмм). Среди количественных факторов значимую связь с вероятностью рождения крупновесного ребенка показали антропометрические характеристики родителей и sibсов, прибавка

Таблица 3

Характеристика состояния здоровья, течения беременности, родов и некоторых результатов лабораторного обследования матерей новорожденных обследованных групп

Table 3

Characteristics of the state of health, the course of pregnancy, childbirth and some results of a laboratory examination of mothers of newborns in the examined groups

Показатель	Группа 1, n=157	Группа 2, n=77	Гр3, n=221	Статистическая значимость различий
Возраст матери, лет	32,0 (28,0–35,0)	31,0 (27,0–35,0)	31,0 (27,0–34,0)	H=2,89, p=0,319; z ₁₋₂ =0,90, p=1,000; z ₁₋₃ =1,48, p=0,413; z ₂₋₃ =0,23, p=1,000
Рост, см	168 (164–171)	165 (160–170)	167 (162–170)	H=6,97, p<0,031; z ₁₋₂ =2,62, p<0,027; z ₁₋₃ =1,42, p=0,463; z ₂₋₃ =1,63, p=0,311
Прегравидарная масса тела, кг	70,0 (62,0–84,0)	58,0 (52,0–69,0)	64,0 (55,1–80,0)	H=36,88, p<0,001; z ₁₋₂ =5,89, p<0,001; z ₁₋₃ =3,91, p<0,001; z ₂₋₃ =3,11, p=0,006
Прегравидарный ИМТ, кг/м ²	24,8 (22,0–30,5)	20,9 (19,0–24,2)	22,9 (20,1–28,3)	H=30,80, p<0,001; z ₁₋₂ =5,42, p<0,001; z ₁₋₃ =3,45, p=0,002; z ₂₋₃ =2,97, p=0,009
Прибавка массы тела за беременность, кг	14,0 (11,0–18,0)	10,0 (8,5–13,0)	13,0 (9,0–16,0)	H=26,34, p<0,001; z ₁₋₂ =4,91, p<0,001; z ₁₋₃ =3,48, p=0,002; z ₂₋₃ =2,42, p=0,048
Масса тела накануне родов, кг	87,0 (76,0–99,0)	69,0 (64,0–79,0)	77,0 (69,0–89,6)	H=60,16, p<0,001; z ₁₋₂ =7,53, p<0,001; z ₁₋₃ =4,96, p<0,001; z ₂₋₃ =4,01, p<0,001
Беременность по счету	3,0 (2,0–4,0)	2,0 (1,0–3,0)	2,0 (1,0–3,0)	H=14,66, p<0,001; z ₁₋₂ =2,69, p=0,022; z ₁₋₃ =3,47, p=0,002; z ₂₋₃ =0,09, p=1,000
Роды по счету	2,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	H=12,20, p=0,002; z ₁₋₂ =2,02, p=0,129; z ₁₋₃ =3,13, p=0,005; z ₂₋₃ =0,35, p=1,000
Кесарево сечение, абс. ч. (%)	97 (61,8)	47 (61,0)	108 (48,9)	χ ² =7,39, p=0,025; χ ² ₁₋₂ =0,01, p=0,912; χ ² ₁₋₃ =6,17, p=0,013; χ ² ₂₋₃ =3,39, p=0,066
Масса тела (МТ) при рождении первого ребенка, грамм	n=99 3750 (3470–3990)	n=31 3050 (2740–3240)	n=113 3430 (3140–3750)	H=51,96, p<0,001; z ₁₋₂ =6,84, p<0,001; z ₁₋₃ =4,57, p<0,001; z ₂₋₃ =3,84, p<0,001
Масса тела (МТ) при рождении второго ребенка, грамм	n=37 4130 (3760–4350)	n=13 2950 (2800–3080)	n=34 3325 (3075–3530)	H=49,34, p<0,001; z ₁₋₂ =6,09, p<0,001; z ₁₋₃ =5,42, p<0,001; z ₂₋₃ =2,08, p<0,113
Масса тела (МТ) при рождении третьего ребенка, грамм	n=8 4120 (3950–4310)	n=3 2600 (2540–3060)	n=4 3595 (3320–3960)	H=7,99, p=0,018; z ₁₋₂ =2,76, p=0,017; z ₁₋₃ =1,39, p=0,492; z ₂₋₃ =1,33, p=0,551

Продолжение таблицы 3

Острые респираторные инфекции во время беременности, абс. ч. (%)	51 (32,5)	16 (20,8)	82 (37,1)	$\chi^2=6,92, p=0,031$; $\chi^2_{1-2}=3,46, p=0,063$; $\chi^2_{1-3}=0,86, p=0,354$; $\chi^2_{2-3}=6,90, p=0,009$
Плацентарная недостаточность, абс. ч. (%)	36 (22,9)	41 (53,3)	40 (18,1)	$\chi^2=37,90, p<0,001$; $\chi^2_{1-2}=21,51, p<0,001$; $\chi^2_{1-3}=1,33, p=0,248$; $\chi^2_{2-3}=35,64, p<0,001$
Задержка роста плода, абс. ч. (%)	0 (0,0)	27 (35,1)	1 (0,45)	$\chi^2=134,18, p<0,001$; $F_{дв}_{1-2}=0,52, p<0,001$; $F_{дв}_{1-3}=0,04, p=1,000$; $F_{дв}_{2-3}=0,52, p<0,001$
Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии, абс. ч. (%)	16 (10,2)	4 (5,2)	8 (3,6)	$\chi^2=7,01, p=0,030$; $F_{дв}_{1-2}=0,08, p=0,225$; $\chi^2_{1-3}=5,61, p=0,018$; $F_{дв}_{2-3}=0,04, p=0,514$
Гипертензивные расстройства во время беременности, абс. ч. (%)	26 (16,6)	14 (18,2)	14 (6,3)	$\chi^2=12,71, p=0,002$; $\chi^2_{1-2}=0,10, p=0,757$; $\chi^2_{1-3}=10,14, p=0,002$; $\chi^2_{2-3}=9,41, p=0,002$
Гестационный сахарный диабет, абс. ч. (%)	21 (13,4)	2 (2,6)	11 (5,0)	$\chi^2=12,55, p=0,002$; $F_{дв}_{1-2}=0,17, p=0,009$; $\chi^2_{1-3}=8,36, p=0,004$; $F_{дв}_{2-3}=0,05, p=0,526$
Анемия беременных, абс. ч. (%)	63 (40,1)	23 (29,9)	65 (29,4)	$\chi^2=5,21, p=0,074$; $\chi^2_{1-2}=2,31, p=0,125$; $\chi^2_{1-3}=4,71, p=0,030$; $\chi^2_{2-3}=0,01, p=0,939$
Прегравидарный дефицит массы тела, абс. ч. (%)	2 (1,3)	11 (14,3)	25 (11,3)	$\chi^2=16,35, p<0,001$; $F_{дв}_{1-2}=0,27, p<0,001$; $F_{дв}_{1-3}=0,19, p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=0,24, p=0,627$
Прегравидарный избыток массы тела, абс. ч. (%)	34 (21,7)	13 (16,9)	40 (18,1)	$\chi^2=1,05, p=0,591$; $\chi^2_{1-2}=0,73, p=0,392$; $\chi^2_{1-3}=0,74, p=0,390$; $\chi^2_{2-3}=0,06, p=0,810$
Прегравидарное ожирение, абс. ч. (%)	41 (26,1)	6 (7,8)	44 (19,9)	$\chi^2=10,84, p=0,004$; $\chi^2_{1-2}=10,81, p=0,001$; $\chi^2_{1-3}=2,03, p=0,154$; $\chi^2_{2-3}=6,00, p=0,014$
Глюкоза во 2-м триместре беременности, ммоль/л	n=122 4,44 (4,05–4,90)	n=50 4,30 (3,97–4,52)	n=143 4,40 (4,00–4,80)	$H=4,51, p=0,105$; $z_{1-2}=2,12, p=0,102$; $z_{1-3}=0,89, p=1,000$; $z_{2-3}=1,50, p=0,399$
Глюкоза в 3-м триместре беременности, ммоль/л	n=143 4,30 (4,00–5,10)	n=68 4,09 (3,77–4,51)	n=180 4,30 (3,80–4,80)	$H=11,88, p=0,003$; $z_{1-2}=3,38, p=0,002$; $z_{1-3}=2,03, p=0,127$; $z_{2-3}=1,90, p=0,172$
Общий холестерин в 3-м триместре беременности, ммоль/л	n=87 6,70 (6,10–7,73)	n=46 6,70 (5,81–8,35)	n=92 6,83 (5,97–7,40)	$H=2,37, p=0,306$; $z_{1-2}=0,84, p=1,000$; $z_{1-3}=0,81, p=1,000$; $z_{2-3}=1,52, p=0,384$
Витамин D в сыворотке крови женщины в родах, нг/мл	n=58 13,64 (10,10–19,19)	n=27 14,90 (10,88–22,85)	n=86 13,80 (9,27–20,23)	$H=0,60, p=0,740$; $z_{1-2}=0,48, p=1,000$; $z_{1-3}=0,34, p=1,000$; $z_{2-3}=0,77, p=1,000$

Окончание таблицы 3

Площадь плаценты, см ²	n=143 460 (400–528)	n=65 280 (240–340)	n=166 380 (323–440)	H=116,66, p<0,001; z ₁₋₂ =10,58, p<0,001; z ₁₋₃ =6,31, p<0,001; z ₂₋₃ =5,90, p<0,001
Объем плаценты, см ³	n=143 924 (720–1104)	n=65 462 (360–627)	n=166 693 (551–864)	H=116,66, p<0,001; z ₁₋₂ =10,58, p<0,001; z ₁₋₃ =6,31, p<0,001; z ₂₋₃ =5,90, p<0,001

МТ матерью за время беременности, уровень глюкозы крови беременной в 3-м триместре, паритет беременности и родов.

Математическая модель прогноза вероятности рождения крупновесного к сроку гестации доношенного ребенка разработана на основе мультивариантной логистической регрессии. В качестве предикторов для математической модели в разных сочетаниях рассматривались все выявленные факторы риска. Выбор наилучшего варианта основывался на достижении максимальных уровней значимости коэффициентов логистической регрессии и максимальной диагностической точности. В окончательную модель вошли семь предикторов: МТ матери ребенка накануне родов, МТ при рождении первого сибса, гестационная прибавка массы тела, уровень глюкозы матери в третьем триместре беременности, паритет родов, гестационный возраст и пол ребенка. Параметры мультивариантной модели вероятности рождения крупновесных доношенных отражены в табл. 5.

Таблица 4

Прогностическая значимость факторов вероятности рождения крупновесного к сроку гестации ребенка

Table 4

The predictive significance of factors for the probability of birth of a large for gestational age newborn

Предиктор	ОШ	95% ДИ ОШ	Статистическая значимость различий
Масса тела отца ребенка, кг	1,03	1,02–1,05	0,001
ИМТ отца ребенка, кг/м ²	1,10	1,03–1,18	0,006
Масса тела матери накануне родов, кг	1,03	1,02–1,05	<0,001
Гестационная прибавка массы тела, кг	1,09	1,04–1,13	<0,001
Прегравидарный ИМТ матери, кг/м ²	1,05	1,02–1,08	0,001
Масса тела при рождении первого сибса, г	1,002	1,001–1,003	<0,001
Масса тела при рождении второго сибса, г	1,005	1,003–1,007	<0,001
Уровень глюкозы матери в третьем триместре беременности, ммоль/л	1,60	1,24–2,07	<0,001
Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии, %	2,70	1,25–5,87	0,012
Гестационный сахарный диабет, %	3,39	1,65–6,96	0,001
Беременность по счету, абс. ч.	1,28	1,12–1,47	0,001
Роды по счету, абс. ч.	1,41	1,14–1,75	0,002
Площадь плаценты, см ²	1,011	1,008–1,013	<0,001
Пол ребенка	1,68	1,14–2,49	0,009
Гестационный возраст, недели	1,44	1,20–1,72	<0,001

Таблица 5
Переменные в уравнении прогностической модели вероятности рождения крупновесного к сроку гестации ребенка
Table 5
Variables in the predictive model equation for the probability of birth of a large for gestational age newborn

Показатель	Параметры мультивариантной модели		
	B	Exp (B) (±95% ДИ)	P-уровень
Масса тела матери накануне родов, кг	0,022	1,023 (1,004–1,042)	0,020
Гестационная прибавка массы тела, кг	0,093	1,097 (1,033–1,165)	0,002
Пол ребенка	0,656	1,927 (1,027–3,615)	0,041
Гестационный возраст, недели	0,304	1,356 (0,967–1,901)	0,078
Масса тела при рождении первого сибса, г	0,001	1,001 (1,001–1,002)	<0,001
Уровень глюкозы матери в третьем триместре беременности, ммоль/л	0,578	1,783 (1,203–2,640)	0,004
Роды по счету, абс. ч.	0,322	1,379 (0,935–2,035)	0,100
Константа	–24,415	0,000	0,001

Вероятность рождения крупновесного новорожденного можно вычислить по формуле:

$$P = \frac{e^{(-24,415 + 0,022X_1 + 0,093X_2 + 0,656X_3 + 0,304X_4 + 0,001X_5 + 0,578X_6 + 0,322X_7)}}{(1 + e^{(-24,415 + 0,022X_1 + 0,093X_2 + 0,656X_3 + 0,304X_4 + 0,001X_5 + 0,578X_6 + 0,322X_7)})},$$

где P – интегрированный результат регрессионного вычисления комбинации значений определяемых показателей; exp ($\approx 2,718$) – основание натурального логарифма, X₁ – масса тела матери ребенка накануне родов, X₂ – гестационная прибавка массы тела, X₃ – пол ребенка, X₄ – срок родоразрешения, X₅ – масса тела при рождении первого сибса, X₆ – уровень глюкозы матери в третьем триместре беременности, X₇ – роды по счету; числа перед значениями переменных X₁–X₇ – коэффициенты логистической регрессии. Разработанная прогностическая модель имеет следующие характеристики: –2LL=233,86, R²=0,308. Объединенные тесты для коэффициентов модели дают $\chi^2=55,185$, p<0,001.

На рис. 1 представлена ROC-кривая диагностических характеристик для разработанной математической модели. Диагностическая точность модели составила 79,2% (95% ДИ 73,2–85,2), p<0,001. Для практического применения в качестве точки разделения положительного и отрицательного прогнозов выбрана предсказанная вероятность $\geq 0,384$ и соответствующие ей диагностические характеристики – чувствительность 80,0% и специфичность 66,5%.

Результаты проведенного исследования позволяют констатировать гетерогенность группы крупновесных новорожденных. В разработанной модели имеются модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. Особого внимания заслуживает гестационная прибавка МТ. Внедрение индивидуализированной диеты с низкими гликемическим индексом и содержанием жиров в сочетании с адекватной физической активностью может снизить риск рождения крупновесного ребенка. К сожалению, время начала и приверженность данному вмешательству являются компонентами, существенно влияющими на эффективность [14]. Наличие в анамнезе у

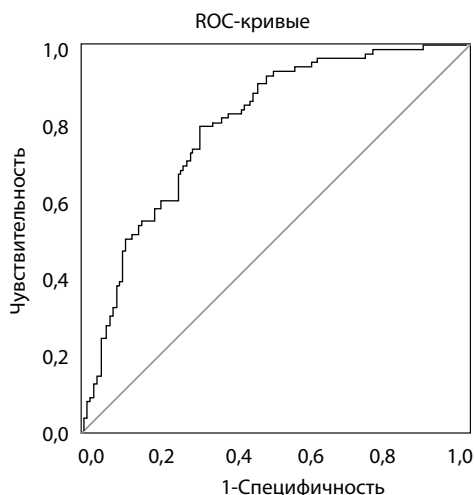


Рис. 1. ROC-анализ качества прогностической модели вероятности рождения крупного ребенка к сроку гестации ребенка

Fig. 1. ROC analysis of the quality of the predictive model equation for the probability of birth of a large for gestational age newborn

повторнорожающих женщин крупного ребенка является доступным для практического здравоохранения критерием для раннего начала мероприятий по профилактике гестационного СД, чрезмерной гестационной прибавки веса, а следовательно, и метаболического программирования плода и новорожденного [15].

Предикторы рождения маловесного к сроку гестации новорожденного ребенка

Выбор критериев для оценки вероятности рождения маловесного к сроку гестации ребенка проведен на основании анализа значимости признаков в возникновении данного патологического состояния при монофакторном анализе, что отражено в табл. 6. Среди дихотомических факторов статистически значимыми были: диагностированная пренатально задержка роста плода (ОШ 203,5 (95% ДИ ОШ 27–1530), $p < 0,001$); плацентарная недостаточность (ОШ 4,53 (95% ДИ ОШ 2,7–7,6), $p < 0,001$). Кроме того, выявлены данные о более частом рождении маловесных новорожденных у женщин с меньшим количеством острых респираторных инфекций (ОРИ) во время беременности. То есть в однофакторном анализе ОРИ являлось протективным фактором, что сложно обосновать с точки зрения патофизиологии. Вероятно, данный фактор является конфаундером, и его роль нивелировалась при проведении многофакторного анализа.

С целью уменьшения ошибки, вызванной действием вмешивающихся факторов (конфаундеров), проведен многофакторный анализ с помощью логистической регрессии. В табл. 7 приведены параметры мультивариантной прогностической модели вероятности рождения маловесного к сроку гестации доношенного новорожденного. Предикторные переменные были как непрерывными, так и категориальными. Самые высокие коэффициенты регрессии были у переменных: диагностированная антенатально задержка роста плода (4,385) и плацентарная недостаточность (1,396).

Таблица 6
Прогностическая значимость факторов вероятности рождения маловесного к сроку гестации ребенка
Table 6
The predictive significance of factors for the probability of birth of a small for gestational age newborn

Предиктор	ОШ	95% ДИ ОШ	Статистическая значимость различий
Масса тела матери накануне родов, кг	0,95	0,93–0,97	<0,001
Гестационная прибавка массы тела, кг	0,92	0,88–0,97	0,001
Прегравидарный ИМТ матери, кг/м ²	0,91	0,87–0,96	<0,001
Масса тела при рождении первого сибса, г	0,996	0,995–0,998	<0,001
Острые респираторные инфекции во время беременности, %	0,48	0,27–0,87	0,016
Плацентарная недостаточность, %	4,53	2,7–7,6	<0,001
Задержка роста плода, %	203,5	27–1530	<0,001
Уровень глюкозы матери в третьем триместре беременности, ммоль/л	0,65	0,41–1,03	0,068
Площадь плаценты, см ²	0,98	0,98–0,99	<0,001
Пол ребенка	0,42	0,25–0,70	0,001
Гестационный возраст, недели	0,44	0,34–0,57	<0,001

Протективными факторами являлись уровень глюкозы матери в третьем триместре беременности и срок гестации.

Вероятность риска рождения маловесного к сроку гестации новорожденного можно вычислить по формуле:

$$P = \frac{e^{(33,836 - 0,576X1 - 0,003X2 - 0,890X3 + 1,396X4 + 4,385X5)}}{(1 + e^{(33,836 - 0,576X1 - 0,003X2 - 0,890X3 + 1,396X4 + 4,385X5)})},$$

где Р – интегрированный результат регрессионного вычисления комбинации значений определяемых показателей; е (≈2,718) – основание натурального логарифма, X1 – гестационный возраст, X2 – масса тела при рождении первого сибса, X3 – уровень глюкозы матери в третьем триместре беременности, X4 – плацентарная недостаточность, X5 – задержка роста плода; числа перед значениями переменных

Таблица 7
Переменные в уравнении прогностической модели вероятности рождения маловесного к сроку гестации ребенка
Table 7
Variables in the predictive model equation for the probability of birth of a small for gestational age newborn

Показатель	Параметры мультивариантной модели		
	В	Exp (В) (±95% ДИ)	Р-уровень
Гестационный возраст, недели	-0,576	0,562 (0,322–0,982)	0,043
Масса тела при рождении первого сибса, г	-0,003	0,997 (0,995–0,998)	<0,001
Уровень глюкозы матери в третьем триместре беременности, ммоль/л	-0,890	0,411 (0,181–0,931)	0,033
Плацентарная недостаточность, %	1,396	4,041 (1,218–13,404)	0,022
Задержка роста плода, %	4,385	80,229 (4,856–1325,475)	0,002
Константа	33,836		0,004

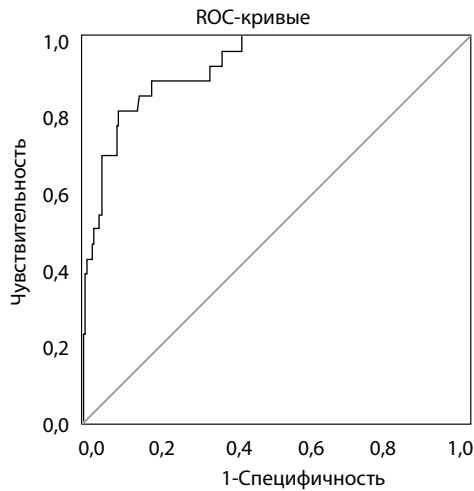


Рис. 2. ROC-анализ качества прогностической модели вероятности рождения маловесного к сроку гестации ребенка

Fig. 2. ROC analysis of the quality of the predictive model equation for the probability of birth of a small for gestational age newborn

X1–X5 – коэффициенты логистической регрессии. Для качественных дихотомических факторов наличие признака шифруется как «1», отсутствие – «0». Количественные показатели отражаются абсолютными значениями (например, гестационный возраст – полное количество недель). Разработанная прогностическая модель имеет следующие характеристики: $-2LL=87,84$, $R^2=0,535$. Объединенные тесты для коэффициентов модели дают $\chi^2=69,952$, $p<0,0001$.

Для оценки диагностической точности полученной математической модели использован ROC-анализ (рис. 2). Диагностическая точность модели составила 92,3% (95% ДИ 87,5–97,2), $p<0,001$. Определено пороговое значение $\geq 0,1206$, при котором наиболее оптимальны чувствительность и специфичность, превышение которого указывает на высокую вероятность рождения маловесного к сроку гестации новорожденного. Чувствительность, или доля положительных результатов, которые правильно идентифицировали исход, равна 88,5%. Специфичность, отражающая долю отрицательных результатов, которые правильно идентифицированы как здоровые, составила 82,3%.

Большинство ранее проведенных исследований были направлены на прогнозирование развития осложнений беременности с оценкой риска макросомии и задержки роста плода у конкретных категорий беременных (ожирение, избыток массы тела, гестационный сахарный диабет) в первом или втором триместрах беременности для оптимизации акушерской тактики [16–18]. В данной работе нами оценены антропометрические данные родителей и клинико-анамнестические показатели матерей как маркеры вероятности рождения крупновесных и маловесных к сроку гестации новорожденных детей для выделения групп высокого риска перинатальных осложнений, анализа основных патогенетических механизмов формирования девиаций физического развития у пациентов неонатального периода и персонификации их дальнейшего сопровождения.

■ ВЫВОДЫ

1. Выявленные различные факторы риска для анализируемых форм отклонений физического развития у доношенных новорожденных детей отражают отличия в генезе данных нозологических форм («крупновесный к сроку гестации» и «маловесный для гестационного возраста»).
2. По результатам монофакторного анализа наиболее значимыми предикторами, ассоциированными с вероятностью рождения крупновесного новорожденного ребенка, являются масса тела и ИМТ отца ребенка, МТ матери накануне родов, гестационная прибавка МТ, МТ первого ребенка, гестационный сахарный диабет, вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии, уровень глюкозы матери в третьем триместре беременности, кратность родов, площадь плаценты, гестационный возраст и пол новорожденного.
3. Статистически значимыми факторами, ассоциированными с рождением маловесного к сроку гестации ребенка, на основе монофакторного анализа являются прегравидарный ИМТ матери, гестационная прибавка массы тела, масса тела матери ребенка накануне родов, МТ при рождении первого старшего sibsa, плацентарная недостаточность, диагностированная антенатально задержка роста плода, уровень глюкозы матери в третьем триместре беременности, площадь плаценты, пол и гестационный возраст ребенка.
4. В результате проведенного многофакторного анализа установлены наиболее значимые предикторы рождения крупновесного ребенка: из анамнестических данных – масса тела при рождении первого sibsa, из особенностей настоящей беременности и родов – гестационная прибавка веса, уровень глюкозы в третьем триместре, масса тела матери накануне родов; кратность родов; по клиническим характеристикам младенца – гестационный возраст и пол ребенка.
5. Факторами риска, идентифицированными для риска рождения маловесного ребенка при многофакторном анализе, были уровень глюкозы в третьем триместре беременности, плацентарная недостаточность, диагностированная антенатально задержка роста плода, масса тела при рождении первого sibsa, гестационный возраст ребенка.
6. Прогностическая точность разработанных мультивариантных математических моделей составила для крупновесных новорожденных 79,2% (95% ДИ 73,2–85,2), для маловесных к сроку гестации детей – 92,3% (95% ДИ 87,5–97,2), что обосновывает целесообразность их использования для персонификации оказания медицинской помощи в группах высокого риска и минимизации перинатальных осложнений в организациях здравоохранения всех уровней перинатальной помощи.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sukalo A.V., Yelievskaya G.F., Prylutsкая V.A. *Large for gestational age newborns: prospects for physical development and health*. Minsk: Belaruskaya navuka; 2016, 87 p. (in Russian)
2. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision. Division of Vital Statistics. WHO. 2011. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/misc/classification_diseases2011.pdf. (accessed 12 September 2021).
3. Chiavaroli V., Derriak J. G., Hofman P. L., Cutfield W. S. Born large for gestational age: bigger is not always better. *J Pediatr*. 2016; 170: 307–11. doi: org/10.1016/j.jpeds.2015.11.043.
4. Liu Q., Yang H., Sun X., Li G. Risk factors and complications of small for gestational age. *Pak. J. Med. Sci*. 2019; 35(5): 1199–203. doi: 10.12669/pjms.35.5.253.

5. Rotem R., Rottenstreich M., Prado E., Baumfeld Y., Yohay D., Pariente G., Weintraub A.Y. Trends of change in the individual contribution of risk factors for small for gestational age over more than 2 decades. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 302(5):1159–66. doi: 10.1007/s00404-020-05725-w.
6. Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., Papageorgiou A., Baschat A.A., Baker P.N., Silver R.M., Wynia K., Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 48(3): 333–9. doi: 10.1002/uog.15884.
7. Degtyareva E.A., Zakharova O.A., Kufa M.A., Kantemirova M.G., Radzinsky V.E. The efficacy of prognosis and early diagnostics of fetal growth retardation. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2018; 63(6): 37–45. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45>.
8. Gluckman P.D., Hanson M.A., Cooper C., Thornburg K.L. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(1): 61–73. doi: 10.1056/NEJMra0708473.
9. The Global Health network [electronic resource]. Available at: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (accessed 10 February 2021).
10. Smirnov V.V., Gorbunov G.E. Causes of short stature in children. *Lechashchii vrach (Attending physician)* 2008; 10: 26–31. (in Russian)
11. Abbasian M., Chaman R., Amiri M., Ajami M.E., Jafari-Koshki T., Rohani H., Taghavi-Shahri S.M., Sadeghi E., Raei M. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates. *Glob. J. Health. Sci.* 2016; 8(9): 54008. doi: 10.5539/gjhs.v8n9p83.
12. Lang T.A., Secic M., Leonov V.P., ed., tr. *How To Report Statistics in Medicine.* Moscow: Prakticheskaja medicina; 2011, 480 p. (in Russian)
13. Petrie A., Sabin K.; Leonov V.P., ed., tr. *Medical Statistics at a Glance.* 3ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019, 216 p. (in Russian)
14. Menichini D., Petrella E., Dipace V., Di Monte A., Neri I., Facchinetti F. The impact of an early lifestyle intervention on pregnancy outcomes in a cohort of insulin-resistant overweight and obese women. *Nutrients.* 2020; 12(5): 1496. doi: 10.3390/nu12051496.
15. Englund-Ögge L., Brantsæter A.L., Juodakis J., Haugen M., Meltzer H.M., Jacobsson B., Sengpiel V. Associations between maternal dietary patterns and infant birth weight, small and large for gestational age in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2019; 73: 1270–82. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0356-y>.
16. Barnes R.A., Edghill N., Mackenzie J., Holters G., Ross G.P., Jalaludin B.B., Flack J.R. Predictors of large and small for gestational age birthweight in offspring of women with gestational diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2013; 30(9): 1040–6. doi: 10.1111/dme.12207.
17. Klycheva O.I., Khuraseva A.B. Possibilities for predicting the risk of developing fetal growth retardation syndrome. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa (Russian Bulletin of Obstetrician Gynecologist).* 2020; 20(5): 68–73. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.17116/rosakush20202005168>.
18. Monari F., Menichini D., Spano' Bascio L., Grandi G., Banchelli F., Neri I., D'Amico R., Facchinetti F. A first trimester prediction model for large for gestational age infants: a preliminary study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021; 21(1): 654. doi:10.1186/s12884-021-04127-3.