

УДК 616. [233 + 616.24] – 007.1 – 036 – 053.31

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.57089

СПОСОБЫ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ГОДА

© Ю. В. Сороколат

В статье представлены сценарии прогнозирования, разработанные на основе результатов изучения постнатальных факторов, детерминирующих характер течения бронхолегочной дисплазии, к году жизни у детей, рожденных преждевременно с перинатальной патологией. Применение разработанных алгоритмов прогнозирования методом характеристических интервалов позволило получить правильные прогнозы у 87,6 % случаев, неопределенные – 8,6 %, а ошибочные – у 3,8 % случаев. Процедура Вальда-Генкина обнаружила более высокую надежность, особенно при ошибочных прогнозах

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, прогнозирование течения, группы катamnестического наблюдения

Aim: to estimate an effectiveness of the different sceneries of bronchopulmonary dysplasia (BPD) prognostication in one year old prematurely born children with perinatal pathology.

Materials and methods. There was carried out an analysis of results of observation on the dynamic of age-specific clinical course of BPD in 105 children from the newborn period till 3 years old. An age-specific dynamics was estimated at three month and at 1 year old. Using methods of mathematical statistics there was studied an influence of postnatal factors on determination of the clinical course and clinical outcome of BPD at the age of 1 year.

Results and discussion. According to the results of observation for the study of the character of postnatal factors influence of BPD dynamic at the age of 1 year there were formed alternative groups: with moderate or significant (including recovery) improvement and insignificant improvement. There were selected the most significant criteria of recovery that were registered at an absence of recovery at BPD. The complex analysis of prognostic importance of the several types of factors demonstrated: the first cluster is represented by BPD clinic at 6 month ($\bar{I}=3,62$) and BPD severity ($\bar{I}=3,52$); the second cluster included sex of patient ($\bar{I}=1,64$), the duration of intensive care ($\bar{I}=1,50$) and the treatment of surfactant ($\bar{I}=1,12$); the third cluster is represented by gestational maturity ($\bar{I}=0,98$) and the state of newborn on Apgar scale ($\bar{I}=0,93$) and concomitant pathology is the last one in the rank order ($\bar{I}=0,48$). In the result of the study there were elaborated the prognostic sceneries that determine the character of BPD clinical course. The use of elaborated prognostic algorithms by the method of characteristic intervals allowed to receive the true prognoses in 87,6% of cases, ambiguous ones – in 8,6 %, and erroneous ones – in 3,8 % of cases. The Wald-Genkin procedure revealed its higher reliability especially at erroneous prognoses.

Conclusions. The complex of postnatal factors has an essential influence of age-specific clinical course and clinical outcome of BPD that allows use it for elaboration of the highly reliable criteria of prognostication of BPD development. An establishment of the difference of threshold values of factors that determine the character of clinical course and clinical outcome of BPD allows an elaboration of prognostic sceneries including individual prognostic algorithms on every age period of patient

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, prognostication of clinical course, groups of catamnestic observation

1. Введение

Внедрение современных технологий выхаживания новорожденных, высокотехнологичных и максимально щадящих методик искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), использование экзогенного сурфактанта привело с ростом выживаемости недоношенных новорожденных к увеличению частоты бронхолегочной дисплазии (БЛД) [1, 2]. Основным патогенетическим механизмом в формировании БЛД являются воспалительные реакции в легочных сосудах и альвеолярная гипоплазия [3–5].

2. Обоснование исследования

Проблема полиморфизма этиологических факторов и гетерогенности патогенетических механизмов требует более глубокой детализации и изучения определения взаимосвязи влияния различных этиопатогенетических механизмов в развитии БЛД [3, 6, 7].

Своевременная и ранняя диагностика БЛД позволяет значительно снизить летальность на 1–2 году жизни, улучшить прогноз заболевания на 2–3 году [8–10]. В основе создания эффективной программы катamnестического наблюдения за больными БЛД лежит оптимизация лечебно-профилактической помощи таким пациентам, которая невозможна без разработки предикторов повозрастного течения и исходов заболевания. Умение клинициста предвидеть течение и исходы БЛД у конкретного больного позволит ему индивидуализировать лечебно-профилактические мероприятия, направленные на частичную или полную нейтрализацию неблагоприятного прогностического сценария и перевод его в разряд благоприятного [7, 8].

3. Цель работы

Определить эффективность различных сценариев прогнозирования БЛД, разработанных на

основе результатов изучения постнатальных факторов, детерминирующих характер течения бронхолегочной дисплазии, к году жизни у детей, рожденных преждевременно с перинатальной патологией.

4. Материалы и методы

В соответствии с поставленными целями и задачами научной работы мы проанализировали наблюдения за 105 детьми с БЛД с периода новорожденности до 3-х летнего возраста. Исследования проводились на базе КУЗ «Харьковский городской перинатальный центр». Повозрастную динамику заболевания определяли в 6 месяцев и 1 годовалом возрасте ребенка. Для исследования характера воздействия постнатальных факторов на динамику БЛД в возрасте 1 года были сформированы альтернативные группы согласно динамике заболевания с учетом:

а) с умеренным или значительным (включая и выздоровление) улучшением (n=69);

б) незначительным улучшением (n=36).

Все полученные числовые показатели были занесены в компьютерный банк данных и обрабатывались с помощью пакета статистического анализа STATISTICA 7 фирмы StatSoft, Inc (USA). Методами описательной статистики определялись числовые характеристики показателей (математическое ожидание, среднее квадратическое отклонение, ошибка среднего). В качестве критерия достоверности значений показателей между группами, наряду с параметрическим критерием t-Стьюдента, применялся непараметрический критерий ϕ -Фишера. Для проведения системного анализа интеркорреляций между факторами использовался метод корреляционных структур, а также метод максимального корреляционного пути (А. М. Зосимов, В. П. Голик; 2009). Для определения прогностической значимости различных показателей использовались алгоритмы неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина (Е. В. Гублер, 1978), определялись прогностические коэффициенты (ПК) и прогностическая информативность (I) градации показателей. С помощью неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина были определены предикторы повозрастного течения и исходов БЛД. Преимущество данного метода анализа данных перед другими заключается в следующем. Он не требует знания законов распределения выборок и пригоден при любой форме распределения, в связи с чем, он может быть оценен как непараметрический. Метод близок к врачебному мышлению в своей логической основе, допускает пропуски в обследовании больных, как в группе обучения, так и при эксплуатации таблиц. Процедура обеспечивает минимизацию числа шагов процесса прогнозирования и, следовательно, существенное уменьшение числа признаков, необходимых для прогноза с заданным уровнем надежности. Благодаря сходству с врачебным мышлением к расположению признаков в порядке убывающей информативности, процедура обладает обучающим эффектом, повышая качество обычной врачебной диагностики (Е. В. Гублер, 1978).

5. Результаты исследований

Для определения предикторов течения исходов БЛД в альтернативных группах все признаки разбивались на градации и вычислялись прогностические коэффициенты (ПК) каждой градации и прогностическую информативность (I) признака в целом. На основании последних сформирован алгоритм прогноза динамики течения БЛД в годовалом возрасте больного (табл. 1) С помощью метода характеристических интервалов также был разработан упрощенный прогностический алгоритм (табл. 2).

Таблица 1
Алгоритм прогноза динамики течения БЛД в годовалом возрасте больного

Показатель	Градация показателя	ПК	I
Тяжесть БЛД в 6-ти месячном возрасте, степень	1	-6,9	4,70
	2	+5,6	
	3	+10,8	
Стойкие хрипы в легких в 6-месячном возрасте	Есть	+6,3	4,56
	Нет	-7,5	
Частота бронхообструкций в 6-месячном возрасте	Нет или не чаще 1 раза в 3 месяца	-8,6	3,83
	1/2-1/1 в месяц	-2,3	
	≥2 раз в месяц	+7,6	
Одышка вне обострения	Есть	+3,0	2,62
	Нет	-8,4	
Тяжесть БЛД в периоде новорожденности, степень	1	-7,1	2,33
	2	0	
	3	+8,6	
Пол больного	Мужской	+2,3	1,64
	Женский	-6,3	
Длительность ИВЛ, суток	≤30	-2,8	1,52
	≥31	+4,8	
Длительность оксигенотерапии, сутки	≤40	-3,4	1,48
	≥41	+4,0	
Длина тела, см	≤38	+2,3	1,30
	≥39	-5,0	
Окружность грудной клетки, см	≤22	+3,4	1,25
	23-24	0	
	25-28	-3,6	
	≥29	-7,8	
Срок гестации, недель	≤29	+2,0	1,15
	≥30	-5,2	
Применение сурфактанта	Есть	-1,8	1,12
	Нет	+5,9	
Состояние новорожденного по шкале Апгар на 5', баллы	≤4	-3,9	0,93
	5-6	+1,5	
	≥7	-7,8	
Масса тела, г	≤1200	+2,0	0,75
	≥1201	-3,4	
Активная ретинопатия, степень	0-1	-2,0	0,57
	≥2	+2,1	
Перивентрикулярная лейкомаляция, степень	0-1	-2,8	0,52
	2-3	+1,7	
Окружность головы, см	≤26	+1,8	0,43
	≥27	-2,1	
Внутрижелудочковые кровоизлияния	Есть	+5,9	0,36
	Нет	-0,5	
Число койко-дней	≤30	-7,0	0,30
	31-70	0	
	≥71	0	

Примечание: знак (+) свидетельствует в пользу благоприятной, а знак (-) – торпидной динамики БЛД

Таблица 2
Алгоритм прогноза динамики течения БЛД в годовалом возрасте больного

Показатели	Значение показателя	
	Благоприятное течение	Торпидное течение
Специфичные градации:		
Частота бронхообструкций в 6-месячном возрасте	Отсутствуют	≥3-х в месяц
Койко-дни	≤30	–
Тяжесть БЛД в 6-месячном возрасте	–	3 ст.
Шкала Апгар, баллы	≥7	–
Масса тела, г	≥2001	–
Окружность головы, см	≥31	–
Окружность грудной клетки, см	≥29	–
Относительно специфичные градации:		
Пол	Женский	Мужской
Срок гестации, нед	≥30	≤29
Масса тела, г	≥1201	≤1200
Длина тела, см	≥39	≤38
Окружность головы см	≥27	≤26
Окружность грудной клетки, см	≥25	≤32
Тяжесть БЛД в периоде новорожденности	1	3
Апгар на 5', баллы	–	5–6
ИВЛ, суток	≤30	≥31
Оксигенотерапия	≤40	≥41
Одышка вне обострения в 6-месячном возрасте	Нет	Есть
Частота бронхообструкций	1/год–1/2мес	≥1/месяц
Стойкие хрипы в легких в 6-месячном возрасте	Нет	Есть
Лечение сурфактантом	Есть	Нет
Степень активной ретинопатии	0–1	2–3
Степень ПВЛ	0–1	2–3

6. Обсуждение результатов исследований

Комплексная оценка степени различия ранговых структур может быть определена с помощью коэффициента ранговой корреляции. Его значение (P=0,21, P>0,05) оказалось недостоверным, что указывает на отсутствие связи между структурами, а значит и на наличие существенных (на 79 %) различий между ними. Из этого следует, что по мере взросления больного с БЛД отмечается существенная перестройка внутривидовой иерархии прогностической значимости патогенетических факторов.

Комплексная оценка прогностической значимости отдельных видов факторов показала: первый кластер представлен клиникой БЛД в 6 месяцев (I=3,62) и тяжестью БЛД (I=3,52); во второй кластер вошли пол больного (I=1,64), длительность интенсивной терапии (I=1,50) и лечение сурфактанта (I= 1,12); третий кластер представлен гестационной зрелостью (I=0,98) и состоянием новорожденного по шкале Апгар (I=0,93), а завершает ранговый ряд сопутствующая патология (I=0,48).

При сравнении ранговых структур прогностической значимости отдельных видов факторов в 6-месячном и годовалом возрасте (рис. 1) отмечено их значительное различие. Лишь прогностическая значимость тяжести БЛД заняла первое ранговое место в оба периода. Наиболее ранговые различия отмечены в отношении пола больного (разница 5 рангов) и состояния новорожденных по шкале Апгар (разница 3 ранга). Так, если прогностическая ценность пола больного для 6-месячного возраста занимает последний – 7 ранг, то для годовалого возраста – высокую – 2 ранговую позицию. И, наоборот, предикторские свойства состояния новорожденного по шкале Апгар для 6-месячного возраста занимают высокое – 3 ранговое место, а для годовалого возраста – предпоследний 6 ранг.

Кроме того, с возрастом уменьшается роль длительности интенсивной терапии, гестационной зрелости новорожденного и сопутствующей патологии и возрастает значение лечения сурфактантом.

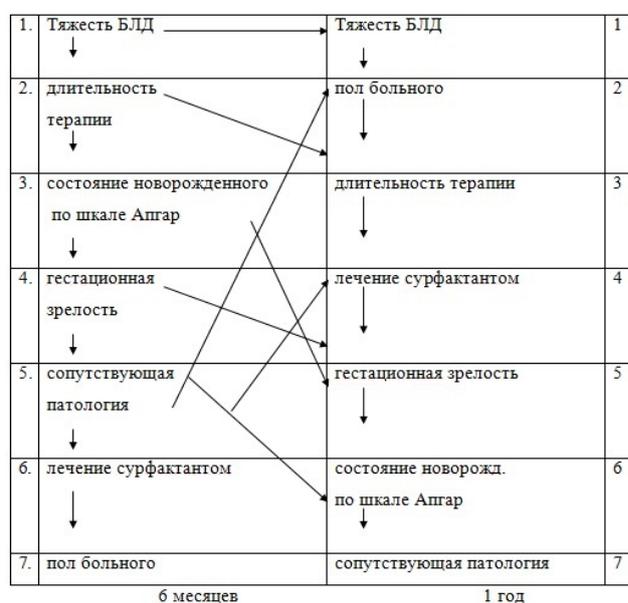


Рис. 1. Ранговые структуры прогностической значимости отдельных видов факторов

Апробация обоих алгоритмов на группе обучения (n=105) показала, что при использовании последовательной процедуры правильные прогнозы составили 91,5 %, неопределенные 7,6 %, а ошибочные – 0,9 %. Применение метода характеристических интервалов позволило получить правильные прогнозы у 87,6 % случаев, неопределенные – 8,6 %, а ошибочные – у 3,8 % случаев. Эти данные указывают на 95 % уровень надежности обоих алгоритмов, однако процедура Вальда-Генкина обнаружила более высокую надежность. Особенно это проявилось в ошибочных прогнозах, доля которых оказалась в 4 раза меньше чем при использовании метода характеристических интервалов.

7. Выводы

1. Комплекс постнатальных факторов оказывает существенное влияние на повозрастное течение

и исходы БЛД, что позволяет использовать их для разработки высоконадежных критериев прогнозирования развития БЛД.

2. Установление различия пороговых значений факторов, определяющих характер течения и исходов БЛД, позволяет разработку прогностических сценариев, включающих индивидуальные прогностические алгоритмы по каждому из возрастных периодов больного.

3. Апробация алгоритма прогноза динамики течения БЛД у детей в годовалом возрасте при использовании последовательной процедуры Вальда-Генкина позволяет составлять правильные прогнозы в 91,5 %, неопределенные 7,6 %, а ошибочные – 0,9 %.

Литература

1. Знаменская, Т. К. Основные проблемы и направления развития неонатологии на современном этапе развития медицинской помощи в Украине [Текст] / Т. К. Знаменская // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. I, № 1. – С. 5–9.

2. Сороколат, Ю. В. К вопросу эффективных моделей перинатальных центров [Текст] / Ю. В. Сороколат, Т. М. Клименко, М. А. Голубова, С. М. Коровай / Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – № 3. – С. 5–7.

3. Albertine, K. H. Progress in understanding the pathogenesis of BPD using the baboon and sheep models [Text] / K. H. Albertine // Seminars in Perinatology. – 2013. – Vol. 37. – P. 60–68. doi: 10.1053/j.semperi.2013.01.001

4. Harris, W. T. Transforming growth factor-beta 1 in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis [Text] / W. T. Harris, M. S. Muhlebach, R. A. Oster, M. R. Knowles, T. L. Noah // Pediatric Pulmonology. – 2009. – Vol. 44, Issue 11. – P. 1057–1064. doi: 10.1002/ppul.21079

5. Mourani, P. M. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond [Text] / P. M. Mourani, S. H. Abman // Current Opinion in Pediatrics. – 2013. – Vol. 25, Issue 3. – P. 329–337. doi: 10.1097/mop.0b013e328360a3f6

6. Клименко, Т. М. Новое в дефиниции патогенеза бронхолегочной дисплазии у новорожденных [Текст] / Т. М. Клименко, В. С. Агашков // Здоровье ребенка. – 2011. – Т. I, № 28. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/17614>

7. Kwinta, P. Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia [Text] / P. Kwinta, M. Bik-Multanowski, Z. Mitkowska, T. Tomasik, M. Legutko, J. J. Pietrzyk // Pediatric Research. – 2008. – Vol. 64, Issue 5. – P. 682–688. doi: 10.1203/pdr.0b013e318184edeb

8. Сороколат, Ю. В. Досвід та направлення розвитку системи комплексної допомоги сім'ям з дітьми до 3 років

з порушеннями здоров'я та розвитку [Текст] / Ю. В. Сороколат // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2013. – № 4 (10). – С. 19–23.

9. Овсяников, Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль [Текст] / Д. Ю. Овсяников // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 141–149.

10. Шунько, С. С. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні [Текст] / С. С. Шунько // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. I, № 1. – С. 10–16.

References

1. Znamenskaya, T. K. (2011). Osnovnyie problemy i napravleniya razvitiya neonatologii na sovremennom etape razvitiya meditsinskoj pomoschi v Ukraine. Neonatologiya, hirurgiya ta perinatalna meditsina, 1 (1), 5–9.

2. Sorokolat, Yu. V., Klimenko, T. M., Golubova, M. A., Korovay, S. M. (2012). K voprosu effektivnyih modeley perinatalnyh tsentrov. Neonatologiya, hirurgiya ta perinatalna meditsina, 3, 5–7.

3. Albertine, K. H. (2013). Progress in understanding the pathogenesis of BPD using the baboon and sheep models. Seminars in Perinatology, 37 (2), 60–68. doi: 10.1053/j.semperi.2013.01.001

4. Harris, W. T., Muhlebach, M. S., Oster, R. A., Knowles, M. R., Noah, T. L. (2009). Transforming growth factor-β 1 in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology, 44 (11), 1057–1064. doi: 10.1002/ppul.21079

5. Mourani, P. M., Abman, S. H. (2013). Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia. Current Opinion in Pediatrics, 25 (3), 329–337. doi: 10.1097/mop.0b013e328360a3f6

6. Klimenko, T. M., Agashkov, V. S. (2011). Novoe v definitsii patogeneza bronholegochnoy displazii u novorozhdenykh. Zdorove rebenka, 1 (28), Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/17614>

7. Kwinta, P., Bik-Multanowski, M., Mitkowska, Z., Tomasik, T., Legutko, M., Pietrzyk, J. J. (2008). Genetic Risk Factors of Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatric Research, 64 (6), 682–688. doi: 10.1203/pdr.0b013e318184edeb

8. Sorokolat, Yu. V. (2013). Dosvid ta napravlennya rozvitku sistemi kompleksnoyi dopomogi slm'yam z dltni do 3 rokiv z porushennyami zdorovya ta rozvitku. Neonatologiya, hirurgiya ta perinatalna meditsina, 4 (10), 19–23.

9. Ovsyanikov, D. Yu. (2011). Bronholegochnaya displaziya: estestvennoe razvitie, ishodyi i kontrol. Pediatriya, 1 (90), 141–149.

10. Shunko, E. E. (2011). Vprovadzhennya kontseptsiyi podalshogo rozvitku perinatalnoyi dopomogi v UkraYinI. Neonatologiya, hirurgiya ta perinatalna meditsina, 1 (1), 10–16.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Клименко Т. М.
Дата надходження рукопису 03.11.2015*

Сороколат Юрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра педиатрии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: yvs@ukr.net