

## ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ У КРИТИЧНИХ СТАНАХ

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ У КРИТИЧНИХ СТАНАХ – Проведено побудову статистичної моделі прогресування критичного стану в новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді з використанням 130 ознак клінічного, інструментального та лабораторного обстеження. Встановлено прогнозичну роль стану ренопульмонального комплексу при несприятливому перебігу критичного стану в немовлят.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ – Проведено построение статистической модели прогрессирования критического состояния у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде с использованием 130 признаков клинического, инструментального и лабораторного обследования. Установлено прогнозическую роль состояния ренопульмонального комплекса при неблагоприятном течении критического состояния у новорожденных.

THE PROGNOSTIC VALUE OF CLINIC AND INSTRUMENTAL INVESTIGATION OF NEONATES IN CRITICAL STATES – The statistic model of critical state progressing in neonates in the early neonatal period with using of 130 clinics, instrumental and laboratory investigation was constructed. The prognostic role of renopulmonary complex in poor outcomes of critical state was established.

**Ключові слова:** новонароджені, критичні стани, прогнозування.

**Ключевые слова:** новорожденные, критические состояния, прогнозирования.

**Key words:** neonates, critical state, prediction.

**ВСТУП** Однією з найважливіших проблем сучасної педіатрії є зниження смертності немовлят, питома вага якої більше відбувається в ранньому періоді життя дитини. Основні проблеми, які є передумовою розвитку критичного стану одразу після народження дитини, – незрілість, гіпоксія, дихальні розлади, гіпотермія, внутрішньошлуночкові крововиливи, сепсис, внутрішньоутробні інфекції та ін. [1, 2]. Але неспецифічність клінічної картини окремих нозологічних форм, поєднання патології у переважної більшості немовлят в критичних станах не дають змогу передбачити летальний кінець дитини, навіть при застосуванні сучасного високотехнологічного ведення таких дітей [3–5]. Тим більш, в умовах клініки іноді важко встановити послідовність змін при критичному стані немовлят, а тому і прогнозувати його перебіг.

Метою дослідження стало підвищення ефективності діагностики критичних станів у новонароджених дітей та прогнозування їх перебігу в ранньому неонатальному періоді.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** З метою визначення прогнозичної цінності перебігу критичного стану в новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді було залучено результати клінічного (34 ознаки), ехокардіографічного та доплерометричного (78 ознак),

лабораторного (18 ознак) досліджень у 98 передчасно народжених дітей, які з моменту народження одержали ШВЛ. Серед них 67 дітей у тяжкому стані, такі що вижили, та 31 дитина з несприятливим кінцем у ранньому неонатальному періоді життя. Медіана маси тіла дітей, які вижили, було значення 1630 г [Uq 1000; Lq 1930], що померли – 1040 г [Uq 700; Lq 1060]. Для побудови функціональної залежності між числовими та якісними змінними використовували процедуру множинного логістичного регресивного аналізу з поクロковим виключенням значущих змінних до регресивної моделі з подальшою оцінкою коефіцієнта множинної кореляції ( $R$ ) та ймовірності події для логістичної моделі [6–8]. В якості бінарної залежності змінної ( $y$ ) було обрано кінець раннього неонатального періоду життя: додатковий – у випадку смерті ( $y = 1$ ), або від'ємний ( $y = 0$ ) – при виживанні. При значенні  $p$  більше 0,5 подію вважали вірогідною для випадку. Статистичну значущість одержаних результатів і ймовірність того, що немовля буде віднесене за ознакою, яку оцінюють, до конкретної групи спостереження, оцінювали за допомогою статистики Wald (WS), яка являє собою квадрат відношення відповідного коефіцієнта до його стандартної помилки. Результати вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакета програм “Excell for Windows”, і “SPSS 16.0 for Windows” [9].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Перший крок проведеної багатофакторної статистичної моделі множинної логістичної регресії дозволив виділити групу чинників, які найбільше пов’язані з несприятливим кінцем раннього неонатального періоду життя дитини. Серед залучених до моделі 130 ознак з найвищим коефіцієнтом  $\beta$  логіт-регресії виявилися 20 ознак, для яких було розраховано відношення шансів з інтервалом довіри: 1) маса тіла при народженні  $< 1500$  г (OR 17,20 95ДІ [3,2; 92,3], WS=11,1,  $p < 0,001$ ); 2) проведення сурфактантзамісної терапії (OR 1,75 95ДІ [0,36; 8,4], WS=0,49,  $p=0,481$ ); 3) оцінка за шкалою Апгар на 5 хв життя  $< 7$  балів (OR 7,1 95ДІ [1,5; 34,3], WS=5,961,  $p=0,015$ ); 4) синдром пригнічення ЦНС (OR 2703 95ДІ [0,0; inf], WS=0,001,  $p=0,972$ ); 5) штучна вентиляція легень, режим “assisted control” (OR 6793 95ДІ [0,0; inf], WS=11,1,  $p=0,976$ ); 6) симптом “білої плями”  $> 3$  с (OR 2,9 95ДІ [0,0; inf], WS=3,5,  $p=0,059$ ); 7) діурез 0,25–0,5 мл/кг/год в першу добу життя (OR 359 95ДІ [2,03; 16,7], WS=0,0,  $p=0,988$ ); 8) синдром поліорганної недостатності (OR 0 95ДІ [0,0; inf], WS=0,  $p=0,976$ ); 9) внутрішньошлуночкові крововиливи III–IV ступеня (OR 20 95ДІ [5,2; 76,9], WS=19,  $p < 0,001$ ); 10) зменшення показника розтягування легень (OR 12 95ДІ [3,4; 43,2], WS=14,6,  $p < 0,001$ ); 11) відношення кінцевого діастолічного діаметра лівого шлуночка серця до діаметра аорти  $> 2,1$  на четверту добу життя (OR 4,6 95ДІ [1,2; 17,6], WS=5,1,  $p=0,024$ ); 12) перший

тип діастолічної дисфункції (OR 1,25 95ДІ [0,7; 206], WS=0,81, p=0,367); 13) гіперкінетичний режим гемодинаміки (OR 0,03 95ДІ [0,02; 0,25], WS=11,5, p<0,001); 14) еукінетичний режим гемодинаміки (OR 10,5 95ДІ [1,6; 69,1], WS=5,9, p=0,014); 15) зниження показників, що характеризують насосну функцію серця, перед- та післянавантаження в першу добу життя (OR 251 95ДІ [4,7; 132,5], WS=14,4, p<0,001); 16) вазоконстрикція магістральних ниркових судин (OR 1,6 95ДІ [0,46; 5,9], WS=0,36, p=0,435); 17) зменшення ексреції натрію з сечею < 1,5 ммоль/л на третю добу життя (OR 65 95ДІ [14,7; 286,8], WS=30,4, p<0,001); 18) збільшення ексреції адреналіну з сечею > 2-х стандартних відхилень

в першу добу життя (OR 2,4 95ДІ [0,63; 9,2], WS=1,3, p=0,195); 19) збільшення ексреції вільного кортизолу з сечею > 2-х стандартних відхилень (SD) (OR 0,34 95ДІ [0,26; 4,36], WS=2, p=0,151); 20) зменшення ексреції вільного кортизолу < 2-х SD (OR 1,06 95ДІ [0,26 4,36], WS=0, p=0,928). Як видно з наведених даних, більшість предикторів несприятливого кінця раннього неонатального періоду не продемонстрували сили зв'язків та ступені значущості, достатньої для їх врахування в якості достовірних чинників летального наслідку. Для подальшого, другого, кроку створення прогностичної моделі було обрано лише статистично значущі предиктори (табл. 1).

**Таблиця 1. Результати другого кроку множинної логістичної регресії для прогнозування несприятливого кінця у немовляти**

Предиктор	Статистичні характеристики					
	оцінка $\beta$	SD	WS	p	OR	95 % ДІ OR
Маса тіла при народженні < 1500 г	2,72	1,02	7,070	0,008	36,0	3,2; 404,8
Внутрішньошлуночкові крововиливи III–IV ступеня	0,70	0,73	4,838	0,449	2,0	0,32; 12,3
Зниження показника розтягування легень	1,72	0,72	5,601	0,018	2,6	0,46; 14,3
Еукінетичний режим гемодинаміки	0,59	0,75	0,626	0,429	1,2	0,20; 6,8
Зниження показників насосної функції серця, перед- та післянавантаження	2,51	0,89	7,887	0,005	11,9	1,4; 99,9
Натрій сечі < 1,5 ммоль/л на третю добу життя	3,03	1,00	9,070	0,003	20,7	2,8; 148,7

На другому кроці регресійного логіт-аналізу найменші модулі значень  $\beta$  були при “внутрішньошлуночкових крововиливах” та “еукінетичному типі центральної гемодинаміки”, тому для створення рівняння логіт-регресії вони були виключені покроково, після чого побудовано остаточне рівняння:

$Z$  (несприятливий вихід) =  $-7,225 + (3,635 * \text{маса тіла} < 1500, \text{г}) + (2,755 * \text{наявність порушення насосної, діастолічної функції, перед- та післянавантаження в першу добу життя}) + (3,302 * \text{зменшення ексреції} \text{Na}^+ \text{ з сечею} < 1,5 \text{ ммоль/л на третю добу життя})$ .

Критерій відношення правдоподібності для даного рівняння  $\chi^2 = 78,6$  (N = 98,0) (p = <0,001) з показником конкордації 88 %. Задовільність застосування та добір предикторів даної логіт-моделі оцінено за статистикою Hosmer-Lemeshow:  $\chi^2 = 7,640$  (p=0,469), що свідчить про користь якісного співпадання даних. Найбільші шанси потрапити в групу дітей з несприятливим кінцем є у пацієнта, якщо наявні наступні ознаки в порядку їх домінування: маса тіла при народженні менше 1500 г (OR =37,8 , 95% ДІ [3,7; 378]); зменшення ексреції натрію з сечею < 1,5 ммоль/л на третю добу життя (OR =27,1, 95 % ДІ [4,1; 176,1]); тяжкі гемодинамічні порушення з першої доби життя (OR =15,7, 95 % ДІ [2,05; 120]). Як показала логістична модель регресії, серед обраних найбільш статистично розрізнених 20 клініко-параклінічних ознак для обчислювання прогресування несприятливого перебігу застосовано лише три, причому дві з них діагностують інструментально та лабораторно. Це ще раз підтверджує неспецифічність клінічної картини екстремального стану дитини та низької ролі клінічних ознак в передбачуванні прогресування несприятливого кінця у ранньому неонатальному періоді життя дитини. Тому проведено третій “крок з процедурою “крок уперед” множинної логіт-регресії із застосуванням

обраних показників, але не бінарним розподілом характеристики ознак, а їх конкретними інтервальними значеннями.

Після відбору показників за силою коефіцієнта регресії та статистичної його значущості побудовано модель прогнозування несприятливого перебігу раннього неонатального періоду життя немовляти в критичному стані:

$Z$  (несприятливий вихід) =  $-0,393 + (0,0654 * \text{частота вентиляції/дихальний об'єм, хв/мл}) + (0,0108 * \text{середній тиск в дихальних шляхах, мм вод.ст.}) - (0,168 * \text{натрій сечі, ммоль/л}) + (0,0328 * \text{швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв}) - (0,0297 * \text{індекс надніркової недостатності}) - (0,308 * \text{екскреторна фракція натрію})$   
[R = 0,855 → R<sup>2</sup> = 0,731 → F = 38,591 → p<0,001].

Рівень коефіцієнта множинної регресії (R=0,855) свідчить про наявність статистично значущо високої сили зв'язку між показниками, які віддзеркалюють функціональний стан ренопульмональних відносин та їх значущості в прогнозуванні перебігу критичного стану. Коефіцієнт детермінації ( $R^2$ ) показує, що несприятливий кінець визначається на 73,1% зміною складових цього рівняння регресії.

**ВИСНОВКИ** 1. Клінічні ознаки критичного стану в новонародженого не можуть слугувати об'ективними критеріями несприятливого кінця у дитини.

2. У механізмах танатогенезу в новонароджених у критичних станах в ранньому неонатальному періоді життя велика роль належить некомпетентності респіраторної системи й паренхіматозної здатності нирок до виконання власної функції.

3. Існують досить багатогранні патогенетичні механізми розвитку критичних станів та їх прогресування в бік танатогенезу в новонароджених дітей.

4. Для остаточного прогнозу несприятливого перебігу раннього неонатального періоду життя немов-

ляти показано феномен зміцнювання кожної складової множинного рівняння логістичної регресії одна одною.

5. Встановлена складність прогнозування перебігу раннього неонатального періоду життя дитини при використанні сучасних рутинних методів діагностики.

**Перспективи подальших досліджень** передбачають індивідуальне використання створених статистичних моделей прогнозування критичних станів з урахуванням особливостей медичних втручань з подальшим накопиченням матеріалу та проведенням його поглибленого аналізу.

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Знаменская Т. К. Основные проблемы и направления развития неонатологии на современном этапе развития медицинской помощи в Украине / Т. К. Знаменская // Неонатология, хирургия и перинатальная медицина. – 2011 – Т. 1, № 1. – С. 5–9.
2. Шунько Е. Е. Діти з дуже малою масою тіла: сучасні проблеми організації медичної допомоги, інтенсивної терапії та виходжування / Е. Е. Шунько, О. С. Яблонь // Жіночий лікар. – 2007. – № 4. – С. 13–17.
3. Пожилько В. І. Асфіксія у новонароджених: патогенез, діагностика та лікування (клініко-експериментальні дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук / Пожилько В. І. Київ Ін-т ПАГ АМН України, 2010. – 34 с.
4. Ященко Ю. Б. Синдром гострого пошкодження легень у новонароджених (патогенез, діагностика, прогнозування перебігу) / Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук : 14.01.10 / Ю. Б. Ященко. – Чернівці. Буковинський держ. медичний ун-т, 2007. – 40 с.
5. Павлишин Г. А. Клініко-патогенетичні та морфологічні паралелі перинатальної інфекційної патології у новонароджених та оптимізація лікування : Автореф. дис... на здобуття наук. ступеня д. мед. наук : 14.01.10 / Г. А. Павлишин. – Київ. Національний медичний ун-т ім. О. О. Богомольця, 2007. – 36 с.
6. Атраментова Л. О. Статистичні методи в біології / Л. О. Атраментова, О. М. Утевська. – Горлівка : ПП “Видавництво Ліхтар”, 2008. – 248 с.
7. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. – Л. : Медицина, 1990. – 176 с.
8. Славин М. Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М. Б. Славин. – М. : Медицина, 1989, – 304 с.
9. Пакет прикладных программ “STATGRAPHICS” на персональном компьютере : практическое пособие по обработке результатов медико-биологических исследований / С. Г. Григорьев, В. В. Левандовский, А. М. Перфилов и др. – СПб., 1992. – 105 с. (STATGRAPHICS Plus 5.1 (2001, Statistical Graphics Corp.).

Отримано 10.04.12