УДК: 616-053.31-036.81-071/-072-037

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ В КРИТИЧНИХ СТАНАХ

О.О.Ріга

Харківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Проведено побудова статистичної моделі прогресування критичного стану в новонароджених дітей в ранньому неонатальному періоді життя дитини з використанням 130 ознак клінічного, інструментального та лабораторного обстеження. Встановлена прогностична роль стану ренопульмонального комплексу при несприятливому перебігу критичного стану в немовлят.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: новонароджені, критичні стані, прогнозування

**Вступ.** Однією з найважливіших проблем сучасної педіатрії є зниження смертності немовлят, питома вага якої більше відбувається в ранньому періоді життя дитини. Основними проблеми, які є передумовою розвитку критичного стану одразу після народження дитини є 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 немовля , тому прогнозувати його перебіг.

**Мета дослідження** – підвищення ефективності діагностики критичних станів у новонароджених дітей та прогнозування їх перебігу в ранньому неонатальному періоді життя дитини.

**Матеріали і методи дослідження**. З метою визначення прогностичної цінності перебігу критичного стану в новонароджених дітей в ранньому неонатальному періоді життя було залучено результати клінічного (34 ознаки), ехокардіографічного та допплерометричного (78 ознак), лабораторного (18 ознак) досліджень у 98-и передчасно народжених дітей, які з моменту народження одержали ШВЛ. Серед них 67 дітей в тяжкому стані, такі що вижили, та 31 дитина з несприятливим виходом в ранньому неонатальному періоді життя. Медіаною маси тіла дітей, що 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 покроковим виключенням значущих змінних до регресивної моделі з подальшою оцінкою коефіцієнта множинної кореляції (R) та ймовірності події для логістичної моделі [6 - 8]. В якості бінарної залежної змінної (у) був обраний вихід раннього неонатального періоду життя: додатний – у випадку смерті (у = 1), або від’ємний (у= 0) – при виживанні. При значенні Р більш за 0,5 подія вважалася вірогідною для випадку. Статистичну значущість одержаних результатів і ймовірність того, що немовля буде віднесено за ознакою, яка оцінюється, до конкретної групи спостереження оцінювали за допомогою статистики Wald (WS), яка уявляє собою квадрат відношення відповідного коефіцієнту до його стандартної помилки. Результати вважалися статистично значущими при p < 0,05. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакету програм „Excell for Windows”, і „SPSS 16.0 for Windows” [9].

**Результати й обговорення.** Перший крок проведеної багатофакторної статистичної моделі множинної логістичної регресії дозволив виділити групу факторів, які найбільше пов’язані з несприятливим виходом раннього неонатального періоду життя дитини. Серед залучених до моделі 130 ознак з найбільшим коефіцієнтом β логіт-регресії виявилися 20 ознак, для яких було розраховано відношення шансі з інтервалом довіри: 1) маса тіла при народженні < 1500 г (OR 17,20 95ДІ [3,2;92,3], WS=11,1, р <0,001); 2) проведення сурфактантзамісної терапії (OR 1,75 95ДІ [0,36;8,4], WS=0,49, р=0,481); 3) оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині життя < 7 балів (OR 7,1 95ДІ [1,5;34,3], WS=5,961, р=0,015); 4) синдром пригнічення ЦНС (OR 2703 95ДІ [0,0; inf], WS=0,001, р=0,972); 5) штучна вентиляція легень, режим “assisted control” (OR 6793 95ДІ [0,0; inf], WS=11,1, р=0,976); 6) симптом «білої плями» > 3 секунд (OR 2,9 95ДІ [0,0; inf], WS=3,5, р=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, р=0,988); 8) синдром поліорганної недостатності (OR 0 95ДІ [0,0; inf], WS=0, р=0,976); 9) внутрішньошлуночкові крововиливи ІІІ-IV ступеня (OR 20 95ДІ [5,2; 76,9], WS=19, р<0,001); 10) зменшення показника розтягнутості легень (OR 12 95ДІ [3,4; 43,2], WS=14,6, р<0,001); 11) відношення кінцевого діастолічного діаметру лівого шлуночка серця до діаметру аорти > 2,1 на четверту добу життя (OR 4,6 95ДІ [1,2; 17,6], WS=5,1, р=0,024); 12) перший тип діастолічної дисфункції (OR 1,25 95ДІ [0,7; 206], WS=0,81, р=0,367); 13) гіперкінетичний режим гемодинаміки (OR 0,03 95ДІ [0,02; 0,25], WS=11,5, р<0,001); 14) еукінетичний режим гемодинаміки (OR 10,5 95ДІ [1,6; 69,1], WS=5,9, р=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, р<0,001); 16) вазоконстрикція магістральних ниркових судин (OR 1,6 95ДІ [0,46; 5,9], WS=0,36, р=0,435); 17) падіння ексреціїї натрію з сечею < 1,5 ммоль/л на третю добу життя (OR 65 95ДІ [14,7; 286,8], WS=30,4, р<0,001); 18) збільшення екскреції адреналіну з сечею > 2-х стандартних відхилень в першу добу життя (OR 2,4 95ДІ [0,63; 9,2], WS=1,3, р=0,195); 19) збільшення екскреції вільного кортизолу з сечею > 2-х стандартних відхилень (SD) (OR 0,34 95ДІ [0,26; 4,36], WS=2, р=0,151); 20) зменшення екскреції вільного кортизолу < 2-х SD (OR 1,06 95ДІ [0,26 4,36], WS=0, р=0,928). Як видно з приведених даних, більшість предикторів несприятливого виходу раннього неонатального періоду не продемонстрували сили зв’язків та ступені значущості, достатньої для їх врахування в якості достовірних факторів летального виходу. Для подальшого, другого, кроку створення прогностичної моделі були обрані лише статистично значущі предиктори (табл..1).

Таблиця 1

Результати другого кроку множинної логістичної регресії для прогнозування несприятливого виходу немовляти

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Предиктор | Статистичні характеристики | | | | | |
| Оцінка β | 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 ІІІ-IV ступеню | 0,70 | 0,73 | 4,838 | 0,449 | 2,0 | 0,32; 12,3 |
| Зниження показника розтягнутості 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 ммол/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 β були у ознак «внутрішньо шлуночкові крововиливи» та «еукінетичний тип центральної гемодинаміки», тому для створення рівняння логіт-регрессії вони були виключені покроково, після чого побудовано остаточне рівняння:

Z (Несприятливий вихід) = -7,225 + (3,635 \* Маса тіла <1500, г) + (2,755 \* Наявність порушення насосної, діастолічної функції, перед –та післянавантаження в першу добу життя) +(3,302\* Зменшення екскреції Na+ з сечею < 1, 5 ммоль/л на третю добу життя).

Критерій відношення правдоподібності для даного рівняння χ2 =78,6 (N = 98,0) (P = <0,001) з показником конкордації - 88%. Задовільність залучення та добір предикторів даної логіт-моделі оцінено за статистикою Hosmer-Lemeshow**:** χ2 = 7,640 (P = 0,469), що свідчить на користь якісного приладжування даних. Найбільші шанси потрапити в групу дітей з несприятливими виходами є у пацієнта, якщо присутні наступні ознаки в порядку їх домінування: маса тіла при народженні менше 1500 г (OR =37,8 , 95% ДІ [3,7; 378]); падіння екскреції натрію з сечею < 1,5 ммол/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-и клініко-параклінічних ознак для обчислювання прогресування несприятливого перебігу залучено лише три, причому дві з них діагностуються інструментально та лабораторно. Це ще раз підтверджує неспецифічність клінічної картини екстремального стану дитини та низької ролі клінічних ознак в передбачувані прогресування несприятливого кінця в ранньому неонатальному періоді життя дитини. Тому проведено третій крок з процедурою «крок уперед» множинної логіт-регресіїю із залученням 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 немовля в критичному стані:

Z (Несприятливій вихід) = -0,393 + (0,0654 \* частота вентиляції/дихальний об’єм, хв/мл) + (0,0108 \* середній тиск в дихальних шляхах, мм.вод.ст.) - (0,168 \*Натрій сечі, ммоль/л) + (0,0328 \* швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв) - (0,0297 \*індекс надниркової недостатності) - (0,308 \* Екскреторна фракція натрію)

[R = 0,855 R2 = 0,731 F =38,591 р<0,001].

Рівень коефіцієнту множинної регресії (R = 0,855) свідчить про наявність статистично значущого 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’єктивними критеріями несприятливого кінця у дитини. 2. В механізмах танатогенезу в новонароджених в 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 танатогнезу в новонароджених дітей. 4. Для остаточного прогнозу несприятливого перебігу раннього неонатального періоду життя немовля 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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Знаменская Т.К. Основные проблемы и направления развития неонатологии на современном этапе развития медицинской помощи в Украине [Текст]/ Т.К. Знаменская// Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2011 –т.1.№1.-С.5-9
2. Шунько Є.Є. Діти з дуже малою масою тіла: сучасні проблеми організації медичної допомоги, інтенсивної терапії та виходжування [Текст] /Шунько Є.Є., Яблонь О.С. // Жіночий лікар. – 2007. – №4. С. 13-17.
3. Похилько В.І. Асфіксія у новонароджених: патогенез, діагностика та лікування (клініко-експериментальні дослідження) [Текст]/ Похилько В.І. // Автор. …д.мед.н. Київ Ін-т ПАГ АМН України. – 2010. -34 с.
4. Ященко Ю.Б. Синдром гострого пошкодження легень у новонароджених патогенез, діагностика, прогнозування перебігу) [Текст]/ Автореф.дис... д-ра мед. наук: 14.01.10 / 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 [Текст]/ Г.А. Павлишин// Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.10 / 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 / Григорьев С.Г., Левандовский В.В., Перфилов A.M. и др. – Санкт–Петербург, 1992. – 105 с. (STATGRAPHICS Plus 5.1 (2001, Statistical Graphics Corp.).

THE PROGNOSTIC VALUE OF CLINIC AND INSTRUMENTAL INVESTIGATION OF NEONATES IN CRITICAL STATES

О.О.Riga

Kharkiv national medical university

SUMMARY. The statistic model 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.

KEY WORDS: neonates, critical state, prediction