

На правах рукописи

**Породиков
Артём Александрович**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ
ЗНАЧИМОГО ФУНКЦИОНИРУЮЩЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО
ПРОТОКА У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ
НОВорожденных**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь –2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Фурман Евгений Григорьевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Котлукова Наталья Павловна

Доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Павлинова Елена Борисовна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Нижний Новгород.

Защита состоится «__»_____2021 года в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С авторефератом – на сайтах <http://www.psm.ru/> и <http://www.vak.minobrнауки.gov.ru/>

Автореферат разослан «__»_____2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Карпунина Наталья Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Недоношенность представляет собой актуальную медицинскую и социальную проблему. Число детей, родившихся раньше срока, составляет 9,6 % от количества всех новорожденных в мире, это означает, что 12,9 млн. младенцев каждый год появляются на свет преждевременно. Около 1 миллиона недоношенных новорожденных умирает в неонатальном периоде из-за осложнений, связанных как с глубокой морфофункциональной незрелостью, так и с другими причинами [Hannah Vlencowe 2013]. В России ежегодно недоношенными рождаются более 110 тыс. детей. Около половины летальных исходов у новорожденных в мире связаны с преждевременными родами [Прахов А.В. 2001].

Основные анатомо-физиологические особенности преждевременно рожденных детей связаны с неподготовленностью органов и систем к внеутробным условиям жизни. Функционирующий артериальный проток (ФАП) – одно из важнейших проявлений незрелости сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов. Интенсивность сброса крови через проток является важнейшей характеристикой гемодинамической значимости в кровообращении глубоко недоношенного новорожденного. Понятие гемодинамически значимый артериальный проток (ГЗФАП) подразумевает наличие большого объема сброса крови через сосуд, влияющего на гемодинамику новорожденного в целом [Волянюк Е.В. 2010.]. По данным исследователей было показано, что артериальный проток продолжает функционировать на четвертые сутки у 7% пациентов с массой тела 1500-2000 г. В отличие от недоношенных массой тела меньше 1200 г, у которых ФАП встречается у 85 % пациентов [Крючко Д.С. 2011].

Длительное существование ГЗФАП приводит к развитию осложнений, связанных с нарушением гемодинамики и поражением органов - мишеней. Среди наиболее значимых следует отметить отек легких, легочные кровотечения, перивентрикулярную лейкомаляцию, внутрижелудочковые кровоизлияния, некротический энтероколит, дисфункцию миокарда, системную гипонтезию, нарушение функции почек, ретинопатию [Виноградова И.В. 2015, Hesham Abdel-Nady 2013]. В исследовании смертности недоношенных новорожденных с ГЗФАП на третий день жизни выявлена связь с трехкратным повышением шансов смерти или тяжелой заболеваемостью по сравнению с недоношенными без ФАП [Anna Sellmer, 2013, Shahab Noori, 2009]. ГЗФАП является независимым фактором риска развития некротического энтероколита у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела [Shaul Dollberg 2005]. Клинические проявления ГЗФАП не являются специфическими, ведущие симптомы в виде сердечной и дыхательной недостаточности нарастают при наблюдении в динамике.

Особое значение в ведении таких пациентов имеет ранняя диагностика ГЗФАП [Sehgal A. 2018]. С увеличением возраста недоношенных детей ткань артериального протока становится более зрелой и хуже отвечает на лечение простагландинами. Поэтому отсроченное применение ингибиторов циклооксигенезы является менее эффективным и увеличивает частоту хирургического лигирования артериального протока. До 85% ГЗФАП закрылись

бы, если бы первая доза индометацина была введена в течение 24 часов после рождения, и вероятность закрытия снижается до 48%, если она была начата через 72 часа или более после рождения [Chandra Rath Martin Kluckow. 2019, Крючко Д.С. 2010]. Таким образом, ранняя диагностика предотвращает появление осложнений и увеличивает эффективность медикаментозного лечения.

Основной инструмент в диагностике ГЗФАП у младенцев, рожденных раньше срока, - эхокардиография. Однако своевременной диагностике может препятствовать недостаточный опыт врача ультразвуковой диагностики, ограниченные технические возможности аппаратов ультразвуковой диагностики [C J Ward 2001, Nick Evans 2011]. Также затруднения при проведении эхокардиографии глубоко недоношенным новорожденным связаны с низкой массой тела пациента, возбуждением ребенка, высокой частотой сердечных сокращений, проведением высокочастотной искусственной вентиляции легких и рядом других факторов. Ведь для получения стандартного протокола недостаточно оценить только лишь ФАП. К его оценке переходят только после изучения внутрисердечной анатомии и отсутствия данных за ВПС. Эхокардиография является достаточно продолжительным исследованием, и её проведение влияет на температуру и влажность в кювезе, вызывает дискомфорт у пациента [Luc Mertens 2011, S Chen 2010, Kaar, K.2016].

Оценка диаметра артериального протока может быть неправильной из-за отличающихся размеров в разных точках измерений, также ошибки в измерении протока могут быть связаны с оценкой диаметра протока только с помощью цветной доплерографии [Yasser Elsayed 2016].

Поэтому поиск дополнительных маркеров ГЗФАП является актуальным [Sanjeev Sanjeev 2005]. Перспективным направлением является определение уровня натрийуретического пептида - важного индикатора сердечной недостаточности. При проведении экономического анализа было определено, что стоимость проведения эхокардиографии в 10 раз превышает стоимость теста BNP или NT-proBNP [Madhulika Kulkarni 2015]. У практического врача появится дополнительный индикатор, способствующий своевременной диагностике ГЗФАП, а обоснованные решения в лечении пациентов позволят минимизировать нежелательные явления, связанные с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и оптимизировать финансовые затраты.

Степень разработанности темы исследования.

Информация о значении НУП в диагностике гемодинамической значимости ФАП у глубоко недоношенных новорожденных весьма ограничена в мировой литературе. Недостаточно четко представлены данные об антенатальных факторах риска развития ГЗФАП. Не изучен оптимальный возраст определения уровня НУП, а также чувствительность и специфичность значения концентрации НУП у глубоко недоношенных новорожденных с ГЗФАП. Не обозначены корреляционные связи между основными ЭХОКГ – критериями и уровнем НУП у данной категории пациентов. Остается малоизученным применение НУП в

практической работе для определения тактики ведения глубоко недоношенных новорожденных с ГЗФАП.

Основная гипотеза исследования заключалась в предположении существования клинико-лабораторных параметров, которые могут быть использованы для прогнозирования гемодинамической значимости протока у глубоко недоношенных новорожденных. С учетом имеющихся данных о патологических изменениях при ГЗФАП, мы предположили, что N-терминальный фрагмент расщепления натрийуретического пептида В-типа (NT-pro BNP) может выполнять роль предиктора ГЗФАП. Корреляция данного показателя (NT-pro BNP) со стандартными параметрами определения значимости ФАП (Эхо-КГ) уже была неоднократно показана в научных работах. Также мы предположили, что определенную предиктивную значимость могут иметь и некоторые другие клинико-лабораторные данные, объединение которых в единый алгоритм позволит прогнозировать наличие или отсутствие гемодинамически значимого протока у недоношенных новорожденных с высокой клинической долей вероятности (>80,0%).

Цель исследования: обосновать анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные предикторы гемодинамической значимости функционирующего артериального протока и усовершенствовать алгоритм диагностики ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных.

Задачи исследования:

1. Исследовать анамнестические, клинические и лабораторные особенности у глубоко недоношенных новорожденных с ФАП.
2. Определить диагностическую и прогностическую ценность NT –proBNP в сыворотке крови, для оценки гемодинамической значимости ФАП у глубоко недоношенных новорожденных.
3. Разработать математическую модель прогнозирования ГЗ ФАП у глубоко недоношенных новорожденных и оптимизировать диагностический алгоритм.

Научная новизна исследования.

Получены новые данные относительно анамнестических, клинических и лабораторных особенностей у глубоко недоношенных новорожденных с ГЗФАП.

Проведена оценка многофакторности клинико-лабораторных признаков ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных.

Исследовано диагностическое и прогностическое значение NT –proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни у глубоко недоношенных новорожденных.

Разработана математическая модель вероятности гемодинамической значимости ФАП у глубоко недоношенных новорожденных.

Научно обоснован алгоритм прогнозирования гемодинамической значимости ФАП у глубоко недоношенных новорожденных, определены группы риска развития ГЗФАП.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Выявлены научно обоснованные факторы, предполагающие наличие ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных, что способствует его ранней диагностике.

Установленная диагностическая и прогностическая ценность уровня NT – proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни при ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных позволяет лечащему врачу иметь дополнительный диагностический маркер гемодинамической значимости ФАП.

Определено пороговое значение уровня NT – proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни с высокой чувствительностью и специфичностью, что помогает своевременной диагностике и эффективному лечению ГЗФАП.

С помощью комплексного алгоритма появляется возможность выделить группы риска по развитию ГЗФАП.

Компьютерная программа, созданная на основе математической модели, позволит практическому врачу на основании ряда данных рассчитать гемодинамическую значимость ФАП с вероятностью более 80%. Это позволяет лечащему врачу непосредственно у «постели больного» объективно определить дальнейшую тактику лечения.

Методология и методы исследования. В основе исследования лежат данные, полученные отечественными и зарубежными учеными. На разных этапах научного поиска применялись диалектический, аналитический и статистический методы

Положения, выносимые на защиту:

1. Определены анамнестические факторы, клиничко – лабораторные показатели и уровень NT-proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни у глубоко недоношенных новорожденных, характеризующие ГЗФАП.
2. Определено пороговое значение уровня NT-proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни, позволяющее оптимизировать диагностику ГЗФАП для недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ.
3. Предложенная математическая модель диагностического алгоритма, позволяющего с вероятностью 80% выявлять ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных на 3 сутки жизни.

Личное участие автора в получении результатов.

Автором проведен анализ литературных данных, самостоятельно разработан дизайн исследования, лично проведён отбор больных и анализ медицинской документации. Создана база данных для систематизации, хранения и статистической обработки данных. Выполнен анализ полученных данных, сформированы выводы и практические рекомендации. Разработана и внедрена программа прогнозирования ГЗФАП.

Внедрение результатов работы в практику.

Результаты научного исследования внедрены в практическую работу Пермского краевого перинатального центра (структурное подразделение ГБУЗ ПК "Пермская краевая клиническая больница) и ГБУЗ ПК Детской клинической больницы №13. Материалы исследования включены в учебную программу кафедры факультетской и госпитальной педиатрии кафедры ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России и кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Получен патент на изобретение (RU 2702990 от 18.07.2019):

«Способ прогнозирования гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных».

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность научных результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации, обусловлена актуализацией исследовательского материала, качественной и количественной репрезентативностью выборки исследуемых, математической и статистической обработкой данных, практической проверкой и внедрением результатов исследования.

Результаты проведенного исследования доложены и обсуждены на совместном заседании кафедр педиатрии последипломного образования, госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от «25» января 2021г.).

Основные положения работы были доложены на Международном конгрессе Global Summit on Advances in Pediatrics and Pediatric Neurology. February 19-20, 2020, Paris, France.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – Педиатрия. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 1, 3, 5 паспорта специальности «педиатрия».

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 печатных работы в изданиях из списка, рекомендованного ВАК РФ, из них 2 издания включены также в базу Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 132 листах машинописного текста и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы (глава 1), клинические группы и методы исследования (глава 2), результаты исследований и их обсуждение (глава 3), обоснование диагностического алгоритма (глава 4), заключение, выводы, практические рекомендации и

библиографический список, который включает 42 отечественных и 119 – зарубежных источника. Работа иллюстрирована 14 рисунками, содержит 21 таблицу, 3 клинических примера.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клинические группы и методы исследования

Работа выполнялась в дизайне сплошного поперечного сравнительного исследования на базе Пермского краевого перинатального центра (структурное подразделение ГБУЗ ПК Пермская краевая клиническая больница, главный врач - Касатов А.В.) и на кафедре факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России с октября 2018 по апрель 2020г. Исследование проводилось с учетом требований положения «Об юридических и этических принципах биологических исследований у человека» и одобрено на заседании локального комитета по этике (протокол №5 от 23.05.2018).

Критериями включения в основную группу исследования (n=46) служили следующие признаки: гемодинамическая значимость ФАП, определенная по стандартным Эхо-КГ-критериям, вес при рождении от 500 до 1500 г, срок гестации менее 32 недель, возраст 1-3 дня, информированное согласие родителей. Группу сравнения (n=54) составили дети, соответствовавшие следующим критериям включения: гемодинамическая НЕ значимость ФАП, определенная по стандартным Эхо-КГ-критериям, вес при рождении от 500 до 1500 г, срок гестации менее 32 недель, возраст 1-3 дня, информированное согласие родителей.

Из обеих групп исключали новорожденных с комбинированными врожденными пороками сердца и другими пороками развития, новорожденных с инфекционными заболеваниями, кровотечениями, нарушением функции почек, тяжелыми гематологическими синдромами, неспецифическим энтероколитом.

Методы

Клинико-инструментальные методы исследования

Состояние ребёнка после рождения оценивалось по шкале Апгар, физическое развитие новорожденного проводили перцентильным методом по шкале Фентона (для исключения новорождённых с задержкой внутриутробного развития), морфо-функциональная зрелость оценивалась по шкале Балларда, степень дыхательной недостаточности по Сильверману. Учитывалось время перевода на ИВЛ, параметры вентиляции (инвазивная/неинвазивная NSPAP/duoPAP), длительность и осложнения. Особое внимание обращалось на материнский анамнез, возраст матери, приём во время беременности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), антибактериальную терапию, наличие профилактики респираторного дистресс синдрома (РДС).

Инструментальные и лабораторные методы.

Исследования проводились на 3е сутки жизни включали:

ОАК, выполняемый анализатором Sysmex XN 9000 (Япония).

Биохимические маркеры на биохимическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония) с использованием оригинальных реагентов фирмы «Cormey» (Польша), Axis (Великобритания) (фракции билирубина, глюкоза, общий белок, трансаминазы, мочевины, креатинин, С-реактивный белок).

Остаток сыворотки после биохимического анализа исследовали на уровень NT-proBNP (Методом иммуноферментного анализа определяли N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) («АО ВЕКТОРБЕСТ», Россия), величину оптической плотности проб определяли на спектрофотометре (HUMAN, Германия) в двухволновом режиме.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполнялось с использованием портативной диагностической ультразвуковой системы Vivid q General Electric (США), оснащенной секторным высокочастотным датчиком 12s, работающим в диапазоне частот 6-12МГц.

Нейросонография (НСГ) - исследование проводилось на третьи сутки жизни (Vivid q General Electric (США)).

Рентгенологическое исследование (ОГК) проводилась в период с первых по вторые сутки жизни (Мобильная рентген- установка TMS 300 RDR, Производства Италия).

Запись стандартной ЭКГ была проведена всем детям на электрокардиографе Альтон ЭКЗТ-12-03 (2007) на вторые сутки жизни.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка проводилась при помощи параметрического (в случае нормального распределения данных) и непараметрического анализа (в случае распределения, отличного от нормального). Количественные переменные описаны при помощи среднего значения (M), ошибки, среднего (m), доверительного интервала (ДИ), медианы (Me), с указанием межквартильного размаха [Q_{25} ; Q_{75}]. Количественные сравнения проведены при помощи критерии Манна-Уитни и хи-квадрат (χ^2).

Используя критерии хи-квадрат (χ^2), рассчитывали связи между номинальными и порядковыми переменными. Показатель отношения шансов (ОШ) использовали при сравнении относительных показателей в качестве количественной меры эффекта, который определялся как соотношение между вероятностями наступления события в подвергнутой воздействию фактора риска и контрольной группах. Рассчитывали границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) для проецирования полученных результатов (ОШ) на генеральную совокупность. Использовался непараметрический метод для изучения взаимосвязи между явлениями в виде количественных данных, отличающихся от нормального распределения. Рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), значение которого объяснялось при использовании шкалы Чеддока. Критический уровень ошибки при статистических расчетах принимали равным 0,05.

Для построения математической модели совместно с доцентом кафедры детских инфекционных болезней ПГМУ имени ак. Е.А. Вагнера А.В.Пермяковой выполнен факторный, регрессионный и дискриминантный анализы. Так как

зависимая переменная (ГЗ ФАП) бинарна, использовали логистическую регрессию. Значимость полученной модели проверяли при помощи критерия χ^2 и коэффициента R^2 . Использованием ROC-кривой и AUC (Area under ROC) - площади под ней проверялось качество математической модели.

Прогностическая модель построена при помощи дискриминантного и регрессионного анализа. Статистическую значимость различий оценивали с помощью коэффициента λ Уилкса.

С помощью специфичности и чувствительности оценивали полученную прогностическую модель. Долю верно предсказанных измерений из всех проанализированных величин определяли как диагностическую эффективность модели.

Для биомаркера NT-pro BNP при определении гемодинамической значимости ФАП вычисляли специфичность (Sp) и чувствительность (Se).

Для возможного сокращения числа исходных переменных, а также для изучения взаимосвязи между множествами исходных данных использовали факторный анализ.

Систематизация информации, её накопление и корректировка, а также визуализация результатов проводилась в программе Microsoft Office Excel 2016. А так же IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Частота рождения глубоко недоношенных новорождённых ЭНМТ и ОНМТ Пермского края.

Для Пермского края, рождение детей с экстремально низкими значениями массы тела является актуальным. Ежегодно в Пермском крае рождается от 200 до 300 детей с ОНМТ и ЭНМТ, что составляет в среднем 0,5-0,9% от всех новорожденных (рис 1.)

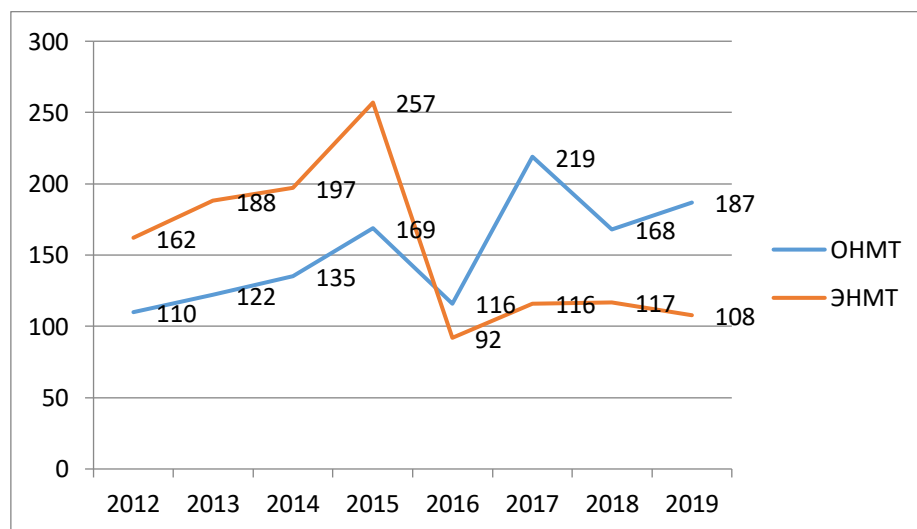


Рисунок 1. Количество новорожденных Пермского края с ЭНМТ и ОНМТ.

Новорожденные с ЭНМТ составляют 30-40% среди всех детей, чей вес при рождении был менее 1500гр, причем с 2016 года их количество последовательно увеличивается с 2,5 на 1000, до 4,1 на 1000 в 2019 году. Динамику количества новорожденных изучали при помощи графической прогностической модели, в результате получили уравнение вида $y = -0,25x^2 + 1,75x + 1,05$ с высокой аппроксимацией ($R^2=0,9677$), предсказывающее снижение рождаемости новорожденных ЭНМТ в 2020 году до 2,5 на 1000 (рис.2). Аналогичным образом построили графическую модель динамики рождения детей ОНМТ и получили уравнение $y = -0,5925x^2 + 4,0115x + 0,1375$, также определяющее тенденцию к снижению числа таких детей до 3,2 на 1000.

Смертность новорожденных ЭНМТ в 2016-2018 гг. в Пермском крае составила 0,86-1,02 на 1000 всех родившихся, ОНМТ- 0,1-0,7, или 4,5-3,8%. Построенная прогностическая модель $y = 0,115x^2 - 0,46x + 1,33$ с высокой аппроксимацией ($R^2=1$) предсказывает сохранение этой тенденции (летальность ЭНМТ – 0,98 на 1000), для ОНМТ $y = 0,014x^2 - 0,022x + 0,108$, летальность прогнозируется 0,1 на 1000.

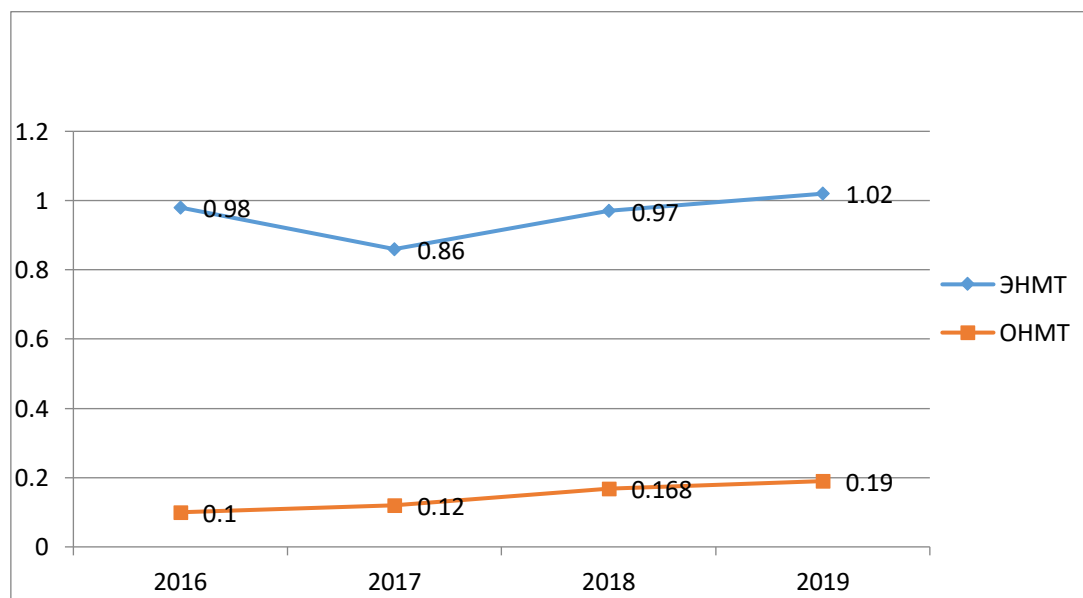


Рисунок 2. Смертность новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.

Таким образом, проведенный анализ показал, что в Пермском Крае частота рождения детей с ЭНМТ с 2016 по 2018 г выросла с 0,25% до 0,39%, что превышает средний показатель по стране (0,2% в 2018г). Частота рождения детей с ОНМТ в среднем составляет 0,6%, что ниже, чем в целом по стране (0,8% в 2018г). Математическое моделирование прогнозирует тенденцию к снижению этих показателей. Летальность среди недоношенных детей ОНМТ и ЭНМТ с 2016 по 2018 год снизилась в 1,2 раза, в основном, за счет новорожденных ЭНМТ, но в целом, продолжает превышать общероссийскую (3,86% в 2019 г против 2,4%). Математическое моделирование прогнозирует сохранение существующих тенденций.

2. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп.

Группы недоношенных с ГЗФАП и без значимого ФАП были сопоставимы по гестационному возрасту, полу и массе тела при рождении. Так, в группе недоношенных со значимым ФАП мальчиков было 52% (24/46), а в группе сравнения 46% (29/54); девочек - 48% (22/46) в основной группе и 54% (25/54) в группе сравнения ($p=0,879$). Среднее значение гестационного возраста в основной группе составило $27,2\pm 2,62$ недель против $27,9\pm 2,47$ недель в группе сравнения ($p=0,082$). Медиана массы тела при рождении составила 963 (Q1-Q3: 733-1200) граммов в основной группе против 1085 (Q1-Q3: 840 - 1250) граммов ($p=0,078$) без достоверных различий. Все новорожденные основной группы и группы сравнения находились в зоне от 10 до 90 перцентиля.

Возраст матерей основной группы составил $30,5\pm 5,59$ лет против $31,3\pm 5,78$ лет в группе пациентов с незначимым ФАП ($p=0,596$). Достоверные различия были установлены для паритета родов: первые роды были в 76,1% (35/46) матерей группы пациентов с ГЗФАП и 42,6% (23/54) группы сравнения, $p=0,0001$. Отношение OR для паритета беременности составило 4,29 (95% ДИ 1,8-10,02). Первые роды достоверно повышают риск ГЗФАП у недоношенного новорожденного в 4 раза.

Установлено, что в основной группе настоящей беременности предшествовали медицинские аборт в 39% (18/46), а в группе сравнения 44% (24/54) случаев ($p=0,592$). Течение беременности с угрозой невынашивания встречалось в основной группе в 74% (34/46) случаев и в 39% (21/54) случаев в группе сравнения, ($p=0,001$), соотношение OR составило 3,46 (95% ДИ 1,3-9,15). Таким образом, угроза невынашивания беременности достоверно повышает риск ГЗФАП в 3,46 раза.

Преэклампсия в основной группе встречалась в 22% (10/46) случаев и 31% (14/54) в группе незначимого ФАП ($p=0,626$). Родоразрешение кесаревым сечением произведено у 70% (32/46) женщин из группы ГЗФАП и у 68% (37/54) в группе сравнения ($p=0,91$). Роды были осложнены многоплодной беременностью у 5 рожениц в основной и у 6 в группе сравнения ($p=0,97$).

Согласно результатам проведенного анализа отмечались статистически значимые различия частоты клинико-лабораторных признаков в сравниваемых группах. По тяжести состояния при рождении недоношенных достоверных отличий в сравниваемых группах не было. При объективном обследовании на третьи сутки в основной группе у новорожденных чаще выслушивался систолический шум - в 74 % (34/46) против 31% (17/54) ($p=0,001$). Сравнительный анализ показателей периферической крови и стандартных биохимических маркеров не выявил достоверных различий в исследуемых группах, за исключением уровня тромбоцитов - медиана в основной группе - 175 (Q1-Q3: 143-220), медиана в группе сравнения - 217 (Q1-Q3: 171-264), достоверное отличие ($p=0,012$). Имелись достоверные различия в показателях функционирования сердечно-сосудистой системы: медиана систолического давления у пациентов с ГЗФАП составила 70 (Q1-Q3: 64,3-77,0) мм.рт.ст., а у пациентов с незначимым

ФАП 63 (Q1-Q3: 56,3 – 68,5) мм.рт.ст. ($p=0,001$). Медиана диастолического артериального давления в группе пациентов с ГЗФАП - 40 (Q1-Q3: 34-44) мм.рт.ст. и 34 (Q1-Q3: 30-41) мм.рт.ст. в группе сравнения ($p=0,017$).

При изучении значений биохимического маркера NT-pro BNP, установлены достоверные отличия в исследуемых группах: 17600 (Q1-Q3: 9172-27237) пг/мл в основной группе против 2773 (Q1-Q3: 1532 – 3739) пг/мл в группе сравнения ($p=0,001$).

В основной группе и группе сравнения достоверные отличия в лечебных мероприятиях касались лишь частоты использования инотропной поддержки новорожденных: 78% (36/46) детей в основной группе против 39% (21/54) детей группы сравнения ($p=0,001$).

Таблица 1. Аппаратная и медикаментозная терапия новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ основной группы и группы сравнения.

Лечебные мероприятия	Основная группа (n=46)		Группа сравнения (n=54)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
ИВЛ в режиме assist-control	19	41	14	26	0,104
НСРАР/duoРАР	20	43	24	44	0,923
Введение сурфактанта	41	89	46	85	0,559
Кардиотоническая поддержка	36	78	21	39	0,001
Антибактериальная терапия	46	100	54	100	1

Проведенный анализ коррелятивных связей позволил установить некоторые взаимосвязи между изучаемыми клинико-лабораторными и инструментальными данными. Так, между значениями NT-pro-BNP и показателями эхокардиографического исследования, по которым определяли гемодинамическую значимость ФАП установлена прямая корреляционная связь средней силы: для диаметра ОАП $r=0,52$, $p=0,05$, (95% ДИ 0,31-0,68), для ретроградного кровотока в постдуктальной аорте $r=0,51$, $p=0,05$, (95% ДИ 0,26-0,66), для соотношения левое предсердие/аорта ЛП/Ао $r=0,51$, $p=0,05$ (95% ДИ 0,34-0,70). Наличие прямой корреляционной связи между значениями биохимического маркера и результатами эхокардиографического исследования дает основание для дальнейшего анализа и установления возможных предиктивных связей.

Корреляционный анализ показал отсутствие зависимости уровня NT-pro-BNP от гестационного возраста (коэффициент Спирмена -0,09; $p=0,343$) и массы тела (коэффициент Спирмена -0,10, $p=0,316$). Этот факт позволяет интерпретировать уровень NT-pro-BNP у недоношенных детей любого гестационного срока и массы тела.

3. Факторный анализ клинико-лабораторных результатов исследования

Для проведения факторного анализа использовали результаты полученные при проведении исследования в основной группе (46 человек) и в группе сравнения (54 человека). Получено три ведущих фактора, с общим вкладом в дисперсию 74,2%, что является достаточным для применения полученных выводов. Результат факторного анализа представили в виде матрицы (таблица №2), в которой каждой из исследуемых переменных указали факторную нагрузку (вес переменной), которая позволяет оценить корреляцию с отобранными факторами. Наибольшие значения факторной нагрузки переменных выделены жирным шрифтом.

Таблица 2. Факторная нагрузка исследуемых переменных

Переменные	Факторы		
	1	2	3
Срок гестации (нед)	0,932	-0,020	-0,042
Масса (гр)	0,918	0,031	0,055
Оценка по Апгар на 10 мин (балл)	0,783	-0,053	0,160
Возраст матери (лет)	0,003	0,889	0,120
Порядок беременности (первая/не первая)	-0,038	0,860	-0,220
NT-pro BNP (пг/мл)	0,063	-0,021	0,810
Диаметр артериального протока (мм)	0,056	-0,047	0,760

Таким образом, из первичного набора данных, в котором учитывались исходно 40 изучаемых переменных, при помощи факторного анализа удалось сократить их число в 5,7 раз. В окончательный анализ были включены следующие 7 переменных: масса при рождении, срок гестации, баллы на 10 минуте по шкале Апгар, возраст матери, порядок беременности (первая/не первая), значение биохимического маркера NT-pro BNP, измеренное методом ИФА, и диаметр артериального протока, установленный по результатам ЭХОКГ. При анализе полученных данных установлено, что первому фактору соответствовали самые высокие значения факторной нагрузки для следующих переменных: срок гестации (0,932), масса при рождении (0,918), оценка по Апгар (0,783). Таким образом, учитывая клиническое значение переменных, мы дали название этому фактору – «фактор зрелости к рождению». Особенностью факторного анализа является то, что полученные результаты интерпретируются исследователем самостоятельно и каждый полученный фактор должен нести смысловую нагрузку, которая выражается возможностью его вербального объяснения, то есть каждый полученный фактор может получить осмысленное название, что свидетельствует о результативности проведенного факторного анализа.

Среди переменных, составляющих второй фактор, наиболее высокие факторные нагрузки были определены для следующих переменных: возраст матери и порядок беременности. Переменная «порядок беременности» при проведении факторного анализа определялась как количественная порядковая переменная, возраст отображали в годах (целые значения). Данному фактору мы дали рабочее название – «материнский».

При анализе факторных нагрузок, составляющих третий фактор, наибольшие значения были определены у таких переменных как: NT-pro BNP - 0,810 и диаметр артериального протока – 0,760. Данный фактор был интерпретирован нами как «фактор гемодинамической значимости ФАП у новорожденных». Учитывая тот факт, что в доступной литературе нам не встречалось научное обоснование данного фактора, можно считать его *новым*, полученным в данном исследовании.

Статистические характеристики проведенного факторного анализа обосновывают его адекватность и применимость к исследуемой выборке: мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,544, уровень значимости, оцененный при помощи критериев сферичности Бартлетта составил $p < 0,001$.

Таким образом, в результате проведенного факторного анализа удалось установить 3 научно обоснованных фактора, обуславливающих рождение ребенка с функционирующим артериальным протоком. Наибольшее значение, объясняющее треть всех случаев (33,3%), имеет «фактор зрелости к рождению», учитывающий гестационный срок, масса при рождении и оценку по шкале Апгар на 10 минуте жизни. Данный фактор, сочетаясь с «материнским», учитывающим возраст матери и порядок беременности объясняет уже 55,2% всех случаев. И, наконец, добавление третьего фактора, названного нами фактором гемодинамической значимости, учитывающим значения натрийуретического пептида и диаметра артериального протока, измеренные на 3 день жизни, дает возможность предположить ГЗФАП в 74,2% случаев, что является клинически полезным и применимым.

4. Классификационная модель значимости функционирующего артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных по совокупности клинико-лабораторных признаков

Для решения третьей задачи исследования использовали метод дискриминантного анализа, с помощью которого решались задачи выделения дифференциальных диагностических признаков из совокупности всех имеющихся данных, а также определяли формальное правило отнесения пациента к конкретной диагностической группе.

В анализ были включены данные результатов обследования 100 детей: *основная* группа с гемодинамически значимым ФАП – 46 человек, и группа *сравнения* с гемодинамически незначимым ФАП – 54 человека, в соответствии с критериями включения/исключения изложенными в главе 2.

В окончательный вариант анализа вошли 5 переменных, полученных в результате корреляционного анализа, коэффициент корреляции для включения в

анализ выбрали $r \geq |0,2|$. Полученные переменные (классификационные признаки) позволили задать каноническую дискриминантную функцию, нормированные коэффициенты которой приведены в таблице № 3.

Таблица № 3. Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции для исследуемых групп

	Признак	Коэффициент функции
1.	NT-pro-BNP	2,485
4.	Угроза невынашивания беременности	0,651
5.	Паритет родов (первичные/не первичные)	-0,294
7.	Константа	-9,191

Коэффициент корреляции между дискриминирующей функцией и группами исследования составил 0,71. Сравнение средних значений при помощи коэффициента λ Уилкса, установило наличие статистически значимых различий ($\lambda=0,492$, $p=0,001$).

В результате дискриминантного анализа было установлено, что наибольший вклад в результаты классификации вносит такой диагностический критерий, как угроза невынашивания беременности, который, вероятно, можно принять в качестве основного, позволяющего дифференцировать группы новорожденных ОНМТ и ЭНМТ по степени риска ГЗФАП.

Таким образом, в результате дискриминантного анализа была получена следующая классифицирующая модель:

$$D = -9,191 + 0,651 * X_{\text{угрн}} - 0,294 * X_{\text{парит.р}} + 2,485 * X_{\text{BNP}}$$

где D – дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных X_i – дискриминантные переменные: $X_{\text{угрн}}$ – наличие в анамнезе сведений об угрозе невынашивания беременности (нет -0/да - 1), $X_{\text{паритет}}$ – паритет родов (первичные – 1/нет -0), X_{BNP} – значение \lg NT-pro-BNP.

Константа дискриминации в группе гемодинамически значимого ФАП -1,172, в группе не значимого ФАП -1,017. Соответственно, вычисленная (полусумма значений центроидов) константа дискриминации равна $D=0,155/2=0,077$.

Таким образом, рассчитанное значение дискриминантной функции равно 0,077, позволяет разделить группы пациентов по степени вероятности (низкой/высокой) ГЗФАП: более этого значения – вероятность высокая, менее – низкая.

Для оценки полученной математической модели, основанной на дискриминантной функции, рассчитывали показатели ее специфичности и чувствительности. Диагностическую эффективность модели определяли в виде

доли верно предсказанных величин из общего числа наблюдений. Таким образом, чувствительность модели составила $Se=87,6\%$, специфичность $Sp=84,9\%$.

По завершении анализа была проведена перекрестная проверка наблюдений, установлено, что чувствительность не изменила свое значение, что говорит об устойчивости всей модели, в результате $82,8\%$ всех наблюдений были классифицированы верно. Отношение шансов для данной модели составляет $ОШ=58,2$ ($95\%ДИ$ 12,4-273,2), что определяет приемлемую статистическую значимость данной модели для диагностического скрининга.

Для уточнения, разделяющего «порогового» значения третьего компонента, составляющего уравнение дискриминантной функции - значения натрийуретического пептида, был применен метод регрессионного анализа.

5. Построение классификатора вероятности гемодинамической значимости.

В результате проведенного регрессионного анализа получили линейное уравнение регрессии:

$$y = -16,3 + 4,28x,$$

где x – значение \lg NT-pro-BNP.

Таким образом, подставляя любое значение биомаркера в уравнение:

$$p = \frac{(e^{-16,3+4,28X})}{(1 + e^{-16,3+4,28X})} \times 100\%,$$

получаем значение вероятности гемодинамической значимости ФАП.

При значениях « p » $\geq 0,5$, больного следует отнести в группу больных, у которых ГЗФАП высоковероятен. Статистическая значимость модели вполне достаточна ($p=0,001$)

Используя полученное уравнение провели классификацию на тестовой выборке. Чувствительность модели $Se=37/46=0,80$ (80%), ДИ (0,66;0,89), специфичность $Sp=52/54=0,96$ (96,0%), ДИ (0,87;0,98). Прогностичность положительного результата $PPV=37/39=0,94=94,0\%$, (ДИ(0,83;0,98), отрицательного результата $NPV = 52/61=0,85=85,0\%$, (ДИ(0,73;0,92)). Отношение правдоподобия для положительного результата $LR(+)=20,0$, отрицательного $LR(-)=0,2$, что подтверждает достаточность для практического применения.

Для значений NT-pro BNP, полученных у детей обеих сравниваемых групп определили прогностические характеристики, а также специфичность и чувствительность.

Далее решали задачу нахождения оптимального «отсекающего» (cut point) значения биохимического маркера NT-pro-BNP, с помощью которого можно было бы делить пациентов на две группы. Были определены две стратегии выбора cut point: примерного равенства специфичности и чувствительности, $Se \approx Sp$, и максимального значения специфичности $Sp > Se$.

Таким образом, при примерно равных максимальных значениях Sp (84,7%) и Se (85,2%), порог отсечения составил $0,01 \times NT\text{-}pro\text{-}BNP=6$, или 6000 пг/мл. Но, учитывая, что максимально специфический тест определяет только истинно

больных пациентов, за основную стратегию приняли максимальную специфичность (94,4%), при которой $0,01 \times \text{NT-pro-BNP} = 7$, или 7000 пг/мл, при значении $\text{Se} = 84,7\%$. При этом значении индекс Юдена был также максимален и составил 0,79, что видно из вышеприведенной таблицы.

Оценку модели проводили при помощи ROC-кривых, площадь под кривой составила 0,89, что свидетельствует о достаточном прогностическом качестве модели.

6. Диагностический алгоритм определения ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных.

Таким образом, проведенное математическое моделирование, позволило научно обосновать применение диагностического правила (алгоритма), с помощью которого с высокой степенью вероятности можно предположить наличие у ребенка функционирующего артериального протока. Особенно это правило может быть полезно в тех случаях, когда проведение эхокардиографического исследования затруднительно или невозможно.

Мы предлагаем в качестве теста первого уровня использовать определенное нами «пороговое» значение $\text{NT-pro-BNP} = 7000$ пг/мл.

В качестве уточняющего теста второго уровня произвести вычисление по формуле: $D = -9,191 + 0,651 * X_{\text{угрн}} - 0,294 * X_{\text{парит.р}} + 2,485 * X_{\text{BNP}}$ и, при значении $D = 0,077$, отнести ребенка в группу риска гемодинамически значимого ФАП. Данное диагностическое правило рекомендуется для возраста ребенка равного 3 дню жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования клинико-лабораторных особенностей новорожденных детей с различной степенью значимости ФАП группы были сопоставимы по полу, гестационному возрасту, массе тела при рождении, степени дыхательных расстройств, состоянию внутренних органов. Достоверные различия были установлены по паритету родов, угрозе невынашивания беременности: статистически чаще ГЗФАП взаимосвязан с угрозой невынашивания у первородящих женщин, независимо от возраста. Угроза невынашивания беременности достоверно повышает шансы рождения ребенка с ГЗФАП в 3,46 раза, при первых родах шанс рождения ребенка с ГЗФАП повышается в 4,3 раза. Сравнительный анализ показателей периферической крови и стандартных биохимических маркеров не выявил достоверных различий в исследуемых группах, за исключением уровня тромбоцитов - медиана в основной группе - 175 (Q1-Q3: 143-220), медиана в группе сравнения - 217 (Q1-Q3: 171-264), достоверное отличие ($p = 0,012$). Максимальные различия касались показателей функционирования сердечно-сосудистой системы, так, в основной группе пациентов при аускультации достоверно чаще выслушивался систолический шум, а также показатели систолического и диастолического давления в основной группе были достоверно выше и пациенты основной группы

чаще требовали назначение инотропной поддержки. В результате исследования установлено, что достоверно более высокие значения NT-pro BNP определяются у детей с гемодинамически значимым ФАП. Таким образом, гипотеза о том, что биомаркер NT-pro BNP, может маркировать состояния, ассоциированные с гемодинамически значимым ФАП, в нашем исследовании подтвердилась.

Проведенное нами исследование позволило научно обосновать новое клиническое описание гемодинамически значимого ФАП у детей с ЭНМТ и ОНМТ. Из всей совокупности множества составляющих описательных признаков удалось математически выделить и логически сгруппировать три факторных признака:

- фактор зрелости к рождению: срок гестации, вес при рождении, оценка по Апгар на 10 минуте жизни;
- материнский фактор: возраст матери, порядок беременности;
- фактор гемодинамической значимости: диаметр артериального протока и значение NT-pro BNP.

Выводы

1. ГЗФАП ассоциирован с угрозой невынашивания беременности у первородящих женщин независимо от возраста матери. Шансы гемодинамической значимости ФАП у глубоко недоношенного новорожденного в 3,46 раза выше при беременности, протекающей на фоне угрозы невынашивания, и в 4 раза - при первых родах.
2. Определено пороговое значение уровня NT-proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни, равное 7000 пг/мл, с чувствительностью 84,7% и специфичностью 94,4% которое не зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении.
3. Разработана математическая модель диагностического алгоритма, позволяющего с вероятностью 80% выявлять ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных на 3 сутки жизни, что позволяет принимать обоснованное, индивидуальное решение для изменения тактики лечения.

Практические рекомендации.

1. Проводить комплексную оценку риска ГЗФАП, учитывая материнские факторы (возраст матери, паритет родов и угрозу невынашивания), факторы новорожденного (баллы по Апгар на 10 минуте, уровень тромбоцитов в ОАК и уровень NT-proBNP) (Приложение).
2. В группе высокого риска определять показатель NT-proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни, при уровне выше 7000 пг/мл диагноз ГЗФАП должен быть подтвержден по ЭХОКГ для своевременного изменения тактики лечения.

3. Разработана компьютерная программа, для врачей отделений выхаживающих недоношенных новорожденных, позволяющая принять обоснованное решение по тактике ведения.

Этапы диагностического алгоритма.

Стратификация групп риска ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных пациентов

А) Группы низкого риска ГЗФАП:

Материнские факторы: не первая беременность, возраст матери младше 30 лет, отсутствие угрозы невынашивания в текущей беременности.

- Высокие баллы по шкале Апгар на 10 минуте совместно с высоким гестационным возрастом и весом при рождении.
- Отсутствие инфильтрации по рентгенографии легких.
- Уровень тромбоцитов выше $170 \times 10^9/\text{л}$ по данным ОАК.

Подтверждение низкого риска ГЗФАП - на 3 сутки жизни определение NT-pro BNP

- при показателях ниже 3000 продолжить выбранную тактику лечения с последующим контролем в динамике ЭХОКГ показателей

Б) Группы высокого риска ГЗФАП:

- Материнские факторы: первая беременность в возрасте старше 30 лет, угроза невынашивания в текущей беременности.

- Низкие баллы по шкале Апгар на 10 минуте совместно с низким гестационным возрастом и весом при рождении.
- Инфильтрация по рентгенографии легких
- Уровень тромбоцитов выше $170 \times 10^9/\text{л}$ по данным ОАК.

Подтверждение высокого риска ГЗФАП - на 3-и сутки жизни определение NT-pro BNP

- при показателях выше 7000 подтвердить наличие ГЗФАП по данным ЭХОКГ и принять решение по изменению тактики ведения пациента в пользу лечения ГЗФАП, по принятой в каждом конкретном учреждении методике.

В) Группа среднего риска:

- различные сочетания в материнских факторах и факторах зрелости
 - отсутствие значимых отклонений в ОАК и данных рентгенографии ОГК.
 - показатели NT-pro BNP на 3-и сутки жизни в диапазоне от 3100 до 6900
- Динамический контроль ЭХОКГ показателей, возможное изменение тактики лечения в случае отрицательной тенденции по ЭХОКГ критериям.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Список работ, опубликованных в журналах, рекомендуемых ВАК
Министерства образования и науки РФ**

1. Биянов А.Н., **Породиков А.А.** Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела: современный взгляд на хирургическое лечение. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** 2018. Т. 97. № 5. С. 141-145.
2. Фурман Е.Г., Биянов А.Н., **Породиков А.А.**, Бахметьева О.Б., Друженьков В.Г. Роль натрийуретических пептидов в определении тактики ведения недоношенных новорожденных с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. // **Вопросы современной педиатрии.** 2019. Т. 18. № 1. С. 8-12.
3. **А.А. Породиков.** Клинико-лабораторные и анамнестические особенности глубоконедоношенных новорожденных с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. // **Пермский медицинский журнал.** 2020;37(5).
4. **А.А. Породиков,** А.Н. Биянов, А.В. Пермякова, В.С. Туктамышев, А.Г. Кучумов, Е.Г. Фурман, М.Н. Оноприенко. N-Терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида как предиктор гемодинамической значимости функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных.// **Пермский медицинский журнал.** 2021; 38(1).

Патент на изобретение:

5. Способ прогнозирования гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных / Е.Г. Фурман, А.В. Пермякова, А.Н. Биянов, О.Б. Бахметьева, М.В. Битхаева, **А.А. Породиков**; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России (RU). - № 2019123210; заявл. 15.10.2019; опубл. 18.07.2019- 6с.

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

- NT-proBNP – неактивный терминальный фрагмент предшественника натрийуретического пептида типа «В»
- ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИФА – иммуноферментный анализ
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- НУП - натрийуретические пептиды
- ОАК – общий анализ крови
- ОНМТ – очень низкая масса тела
- ФАП- функционирующий артериальный проток
- ЭНМТ – экстремально низкая масса тела