

УДК 616.233 + 616.24] - 007.1 - 036.8 - 053.4

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ ИСХОДА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ - РЕЗЕРВ ЭФФЕКТИВНОГО КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Ю.В. Сороколат

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

**Prognostic scenarios of outcome of bronchopulmonary dysplasia in children - reserve for effective follow-up observation**

Sorokolat Yu.V.

Department of Pediatrics of Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

**The objective.** To develop the routes of medico-social support for children with bronchopulmonary dysplasia (BPD).

**Patients and methods.** The results of observations of 105 children with BPD from neonatal period up to 3 years of age have been analyzed. Age-specific dynamics of the disease was determined in 6 months, 1 year and 3 years of age. By using statistical methods prognostic characteristics outcomes of BPD have been identified.

**Results.** Based on the forecast scenarios five groups of patients with BPD has been developed for dispensary observation. Significant predictors of age-specific course and outcome of BPD which have been defined: the character of the clinical course of the disease, gestational maturity and the condition of the newborn Apgar score, duration of mechanical ventilation and oxygen therapy, the use of surfactant in the treatment and sex of the patient. Regardless of the type and long-term forecasts, clinical symptoms and severity of BPD are highly informative prognostic characteristics. The episodes of bronchial obstruction are the most significant among the prognostic clinical signs of BPD, regardless of the type and long-term forecasts. During the growing up of the patients a substantial restructuring of the hierarchy of the prognostic significance of the factors determining the nature of the dynamics of BPD have been noted.

**Conclusion.** A set of prognostic algorithms which has been developed allows the clinician to determine the age-specific scenario of course and outcome of BPD with reliability of  $\geq 95\%$ . That will allow to individualize the purpose of treatment and prevention and so to increase the efficiency of the follow-up observation of the patients.

**Keywords:** bronchopulmonary dysplasia, predicting outcomes, follow-up groups.

**Прогностичний сценарій результату бронхолегеневої дисплазії у дітей - резерв ефективного катамнестичного спостереження**

Сороколат Ю.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

**Мета.** Розробити маршрути медико-соціального супроводу дітей з бронхолегеневою дисплазією (БЛД).

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати спостереження за 105 дітьми з БЛД з періоду новонародженості до 3-х річного віку. Динаміку захворювання згідно із віком дітей визначали в 6 місяців, 1 рік і у 3-х річному віці. Використовуючи методи математичної статистики визначені прогностичні характеристики результатів БЛД.

**Результати.** На основі прогностичних сценаріїв розроблені п'ять груп диспансерної орієнтації хворих БЛД. Значущими предикторами вікового перебігу та результатів БЛД встановлені характер клінічного перебігу хвороби, гестаційна зрілість і стан новонародженого за шкалою Апгар, тривалість ШВЛ і оксигенотерапії, застосування в лікуванні сурфактанта і стать хворого. Незалежно від виду і довгостроковості прогнозу найбільш високою прогностичною інформативністю володіють клінічна симптоматика і тяжкість БЛД. Найбільш прогностично значущою серед клінічних ознак БЛД незалежно від виду і довгостроковості прогнозу, встановлена частота епізодів бронхообструкції. У міру дорослішання хворого відзначається істотна перебудова ієрархії прогностичної значимості факторів, що визначають характер динаміки БЛД.

**Висновок.** Розроблений набір прогностичних алгоритмів дає можливість клініцисту з надійністю  $\geq 95\%$  визначати повіковий сценарій перебігу та результатів БЛД, що дозволить індивідуалізувати призначення лікувально-профілактичних заходів і підвищити, таким чином, ефективність катамнестичних спостережень даного контингенту хворих.

**Ключові слова:** бронхолегенева дисплазія, прогнозування наслідків, групи катамнестичних спостережень.

**Адрес для кореспонденції:**

Сороколат Юрий Владимирович – к.мед.н, доцент кафедри педиатрії Харьковской медицинской академии последипломного образования; ХМАПО, ул. Корчагинцев, 176, г. Харьков, 61176; тел. раб. – (057) 704 09 23

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в понимании механизмов развития, диагностике, терапии и профилактике БЛД, существует ряд научно-практических проблем этой патологии у детей грудного и раннего возраста. Одной из важнейших является организация специализированной этапной помощи больным [1, 2, 3]. Создания эффективной программы катamnестического наблюдения за больными БЛД невозможна без разработки предикторов повозрастного течения и исходов заболевания. Умение клинициста предвидеть течение и исходы БЛД у конкретного больного позволяет индивидуализировать лечебно-профилактические мероприятия, направленные на частичную или полную нейтрализацию неблагоприятного прогностического сценария и перевод его в разряд благоприятного [4, 5, 6].

**Цель работы.** Разработать маршруты медико-социального сопровождения детей с БЛД различной диспансерной ориентации путем определения эффективности различных сценариев прогнозирования БЛД, разработанных на основе результатов изучения постнатальных факторов, детерминирующих характер исходов БЛД, к году и 3-х летнему возрасту.

**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. Повозрастную динамику заболевания определяли в 6 месяцев, 1 год и 3-х летнем возрасте.

Для исследования характера воздействия постнатальных факторов на исходы БЛД в возрасте 1 года были сформированы альтернативные группы: а) с выздоровлением (n=37); б) без выздоровления (n=68). Для определения предикторов исхода БЛД в 3-летнем возрасте также были сформированы альтернативные группы больных: а) с выздоровлением (n=54); б) с отсутствием выздоровления (n=51).

Все полученные числовые показатели были занесены в компьютерный банк данных и обрабатывались с помощью пакет статистического анализа STATISTICA 7 фирмы StatSoft, Inc (USA). Методами описательной статистики определялись числовые характеристики показателей (математическое ожидание, среднеквадратическое отклонение, ошибка среднего). В качестве критерия достоверности значений показателей между группами, наряду с параметрическим критерием t-Стьюдента, применялся непараметрический критерий  $\phi$ -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 прогности-

ческая информативность (I) градации показателей.

**Результаты и их обсуждение.** Комплексная оценка информативности отдельных факторов на исходы БЛД в годовалом возрасте выявило четыре кластера: с очень высокой информативностью, высокой, низкой и ее отсутствие. В первый кластер попали клиника БЛД ( $\bar{I}=5,67$ ), тяжесть БЛД ( $\bar{I}=4,62$ ), гестационная зрелость новорожденного ( $\bar{I}=4,49$ ) и состояние новорожденного по шкале Апгар ( $\bar{I}=3,59$ ). Второй кластер составили длительность интенсивной терапии ( $\bar{I}=1,95$ ) и сопутствующая патология ( $\bar{I}=1,70$ ). Третий кластер представлен полом больных ( $\bar{I}=0,36$ ), а четвертый – лечение сурфактантом ( $\bar{I}=0,16$ ).

Обобщенный прогностический алгоритм представлен в таблицах 1 и 2.

Таблица 1  
**Алгоритм прогноза исхода БЛД в годовалом возрасте**

Показатель	Градация показателя	ПК	I
Частота бронхообструкции в 6-месячном возрасте	Нет или $\leq 1/3$ мес. $\geq 1/мес.$	-17,0 +17,0	10,0
Тяжесть БЛД в периоде новорожденности, степень	1	-11,6	7,75
	2	+7,2	
	3	+11,1	
Стойкие хрипы в легких в 6-месячном возрасте	Есть	+15,6	7,28
	Нет	-5,2	
Окружность грудной клетки, см	$\leq 22$	+15,9	6,84
	23-24	-2,3	
	$\geq 25$	-8,6	
Срок гестации, недель	$\leq 27$	+13,1	4,51
	28-29	+1,8	
	30-31	-3,0	
	$\geq 32$	-9,1	
Длина тела, см	$\leq 34$	+14,1	4,30
	35-38	+1,0	
	$\geq 39$	-4,0	
Активная ретинопатия	Есть	+2,8	3,67
	Нет	-10,0	
Состояние новорожденного по шкале Апгар на 5'	$\leq 5$	+7,6	3,59
	$\geq 6$	-5,2	
ИВЛ всего, суток	$\leq 15$	-7,4	2,92
	16-30	-2,6	
	$\geq 31$	+5,1	
ИВЛ с жестким режимом, суток	Нет	-2,0	2,34
	1-5	0	
	$\geq 6$	+12,1	
Окружность головы, см	$\leq 24$	+10,0	2,28
	25-28	+1,5	
	$\geq 29$	+6,3	
ИВЛ в режиме нормовентиляции, суток	$\leq 15$	-2,6	1,86
	$\geq 16$	+6,7	
Койко-дни	$\leq 50$	-4,9	1,64
	51-890	0	
	$\geq 81$	+5,6	
Тяжесть БЛД в 6-месячном возрасте, степень	1	-4,3	1,50
	2-3	+3,2	
Деструкция головного мозга	Есть	+5,6	1,03
	Нет	-1,8	
Оксигенотерапия, суток	$\leq 20$	-6,9	1,01
	21-40	0	
	$\geq 41$	+3,0	
Перивентрикулярная лейкомаляция	Есть	+1,1	0,41
	Нет	-3,0	
Пол больных	Мужской	+1,8	0,35
	Женский	-1,3	

**Примечание:** Знак (+) свидетельствует в пользу отсутствия выздоровления, а знак (-) – в пользу выздоровления.

Апробация алгоритмов на группе обучения (n=105) показала, что при использовании последовательной процедуры в периоде новорожденности правильные прогнозы составили 93,5%, неопределенные – 5,7%, ошибочные -0,9% случаев, а при использовании метода характеристических интервалов соответственно – 88,6% - 7,6% и 3,8%. Следовательно, надежность обоих алгоритмов соответствует 95% уровню, однако надежность первого оказалась выше. Следует отметить, что включение в алгоритмы в 6-месячном возрасте клиники БЛД позволяет достичь 100% уровня надежности для обоих алгоритмов.

Предикторы исхода БЛД в 3-летнем возрасте изучались у больных: а) с выздоровлением (n=54); б) с отсутствием выздоровления (n=51).

Таблица 2

**Алгоритм прогноза исхода БЛД в годовалом возрасте**

Показатель	Значения показателя	
	Выздоровление	Отсутствие выздоровления
<b>Специфические градации</b>		
Масса тела, г	-	≤900
Окружность грудной клетки, см	-	≤20
Длина тела, см	-	≤34
Окружность головы, см	-	≤24
Тяжесть ЛД в периоде новорожденности	-	3 ст
Срок гестации, недель	-	≤27
Частота бронхообструкций в 6 мес.	Нет или ≤1/3 мес.	≥1/мес.
Стойкие хрипы в 6-месячном возрасте	-	Есть
ИВЛ с жестким режимом, суток	-	≥6
<b>Относительно специфические градации</b>		
<b>Пол больных</b>	<b>Женский</b>	<b>Мужской</b>
Тяжесть БЛД в периоде новорожденности	1 ст.	2 ст.
Тяжесть БЛД в 6-месячном возрасте	1 ст.	2-3 ст.
Одышка вне обострения в 6-м месячном возрасте	Нет	Есть
Стойкие хрипы в 6-месячном возрасте	Нет	-
ИВЛ всего, суток	≤15	≥31
Оксигенотерапия, суток	≤20	≥66
ИВЛ с жестким режимом	Нет	-
ИВЛ в режиме нормовентиляции, суток	≤15	≥16
Состояние по Апгар на 5' жизни	≤5	≥6
Койко-дни	≤50	≥81
Срок гестации, недель	≥30	-
Масса тела, г	≥1401	-
Окружность грудной клетки, см	≥23	-
Длина тела, см	≥39	-
Окружность головы, см	≥29	25-28
Активная ретинопатия	Нет	Есть
Перивентрикулярная лейкомаляция	Нет	Есть

При сравнении ранговых структур прогностической информативности отдельных видов, факторов для годовалого и 3-летнего возраста обращает внимание, что для обоих возрастов клиника и тяжесть БЛД занимают первые два ранга. Кроме того, различие ранговых структур оказались незначительные, в связи с чем коэффициент ранговой корреляции выявил наличие прямой достоверной связи между ними (r=0,86; P<0,05). Это свидетельствует о том, что внутривидовая иерархия прогностической информативности видов факторов мало изменяется с возрастом больного.

Обобщенный алгоритм прогноза исхода БЛД представлен в табл. 3.

Таблица 3

**Алгоритм прогноза исходов БЛД в 3-летнем возрасте**

Показатель	Градация показателя	ПК	I
Частота бронхообструкций в годовалом возрасте	Нет или ≤ 1/6 мес. ≥ 1/3 мес.	-15,6 +5,8	7,92
Частота бронхообструкций в 6-мес. возрасте	Нет или 1/3 мес. ≥1/2 мес.	-15,0 +5,6	7,27
Тяжесть БЛД в периоде новорожденности, степень	1 2	-14,9 +3,0	6,18
Одышка вне обострения в 6-месячном возрасте	Есть Нет	+5,6 -10,9	5,61
Тяжесть БЛД в годовалом возрасте, степень	1 2 3	-14,9 0 +8,8	5,27
Одышка вне обострения в годовалом возрасте	Есть Нет	+10,2 -3,8	3,85
Тяжесть БЛД в 6-месячном возрасте	1 2 3	-6,3 +5,2 +9,4	3,53
Стойкие хрипы в легких в 6-месячном возрасте	Есть Нет	+5,6 +3,8	2,25
Состояние новорожденного по шкале Апгар на 5' баллы	≤4 ≥5	+7,3 -1,8	1,58
Оксигенотерапия, суток	≤20 21-40 ≥41	-7, 0 -1,1	1,33
Масса тела, г	≤1400 ≥1401	+2,0 -6,8	1,10
Перивентрикулярная лейкомаляция, степень	Нет ≥1	-4,0 +1,8	0,84
Срок гестации, недель	≤29 ≥30	+2,6 -3,0	0,84
Длина тела, см	≤34 35-38 ≥39	+3,0 0 -3,6	0,79
ИВЛ в режиме нормовентиляции, суток	≤20 ≥21	-2,0 +3,0	0,73
Деструкция головного мозга	Есть Нет	+4,0 -1,5	0,72
Активная ретинопатия, степень	0-1 ≥2	-2,6 +2,3	0,66
Окружность грудной клетки, см	≤24 ≥25	+1,0 -3,8	0,43
Окружность головы, см	≤29 ≥29	+1,0 -4,3	0,35

**Примечание:** Знак (+) свидетельствует об отсутствии выздоровления, а знак (-) – в пользу выздоровления.

Алгоритм, побудований методом характеристических інтервалов, представлений в табл. 4.

Таблиця 4  
**Алгоритм прогноза ісходів БЛД в 3-літньому віці**

Показатель	Значення показателя	
	Благоприятное течение	Торпидное течение
Специфические градации		
Тяжесть БЛД в периоде новорожденности	1 ст.	Нет
Частота бронхообструкции в 6 мес.	Нет или $\leq 1/3$ мес.	$\geq 3/мес.$
Тяжесть БЛД в 6-месячном возрасте	-	3 ст.
Тяжесть БЛД в годовалом возрасте	1 ст.	-
Относительно специфические градации		
Тяжесть БЛД в периоде новорожденности	-	2 ст.
Тяжесть БЛД в 6-мес. возрасте	1 ст.	2 ст.
Тяжесть БЛД в годовалом возрасте	-	3 ст.
Частота бронхообструкции в 6 мес.	-	$\geq 1/2$ мес.
Частота бронхообструкции в 1 год	-	$\geq 1/3$ мес.
Одышка вне обострения в 6 мес.	Нет	есть
Одышка вне обострения в 1 год	Нет	есть
Стойкие хрипы в 6-мес. возрасте	Нет	есть
Стойкие хрипы в возрасте 1 год	Нет	есть
Срок гестации, недель	$\geq 30$	$\leq 29$
Масса тела, г	$\geq 14-1$	$\leq 1400$
Окружность грудной клетки, см	$\geq 25$	$\leq 24$
Состояние по шкале Апгар	$\geq 6$	$\leq 4$
ИВЛ всего, суток	$\leq 15$	$\geq 16$
Оксигенотерапия, суток	$\leq 20$	$\geq 41$
Степень активной ретинопатии	0-1	$\geq 2$
Перивентрикулярная лейкомаляция	Нет	Есть
Деструкция головного мозга	Нет	Есть

Апробация алгоритмов на группе обучения показала, что применение последовательной процедуры позволило установить правильные прогнозы в 94,3%, а неопределенные в 5,7% случаев. Ошибочных прогнозов не установлено. При использовании второго алгоритма правильные прогнозы составили 90,5%, неопределенные – 8,6%, а ошибочная – 0,9%. Эти данные указывают, что оба алгоритма выявляют 95% уровень надежности, однако первый алгоритм обладает большей надежностью. Высокая надежность всех разработанных алгоритмов позволяет рекомендовать их к клиническому использованию. Применение разработанных прогностических сценариев позволит клиницисту осуществить как краткосрочный, так и долгосрочный прогнозы течения и исходов БЛД, что даст возможность индивидуализировать назначение лечебно-профилактических мероприятий и, таким образом, повысить эффективность катamnестического наблюдения данного контингента больных.

**На основе прогностических сценариев были разработаны пять групп диспансерной ориентации больных БЛД:**

- I. Прогноз торпидной динамики болезни в 6 мес., 1 и 3 года, а также неблагоприятного исхода в 1 и 3 года;
- II. Прогноз торпидной динамики в 6 мес. и 1 год, благоприятной в 3 года, а также неблагоприятного исхода в 1 и 3 года;

- III. Прогноз торпидной динамики в 6 мес., но благоприятной в 1 и 3 года, а также неблагоприятного исхода в 1 год и благоприятного в 3 года;
- IV. Прогноз благоприятной динамики в 6 мес., 1 и 3 года, а также неблагоприятный исход в 1 год и благоприятный в 3 года;
- V. Прогноз благоприятной динамики в 6 мес., 1 и 3 года, а также благоприятный исход в 1 год.

## Выводы

1. Значимыми предикторами повозрастного течения и исходов БЛД установлены характер клинического течения болезни, гестационная зрелость и состояние новорожденного по шкале Апгар, длительность ИВЛ и оксигенотерапии, применение в лечении сурфактанта и пол больного.
2. Независимо от вида и долгосрочности прогноза наиболее высокой прогностической информативностью обладают клиническая симптоматика и тяжесть БЛД.
3. Наиболее прогностически значимой среди клинических признаков БЛД, вне зависимости от вида и долгосрочности прогноза, установлена частота эпизодов бронхообструкции.
4. По мере взросления больного отмечается существенная перестройка иерархии прогностической значимости факторов, определяющих характер динамики БЛД.
5. Разработанный набор прогностических алгоритмов дает возможность клиницисту с надежностью  $\geq 95\%$  определять повозрастной сценарий течения и исходов БЛД, что позволит индивидуализировать назначение лечебно-профилактических мероприятий и повысить, таким образом, эффективность катamnестического наблюдения данного контингента больных.

## Литература

1. Овсяников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль. Педиатрия 2011; 90 (1); 141–149.
2. Albertine K.H., Chetty A., Andersson S., Lassus P. et al. Progress in understanding the pathogenesis of BPD using the baboon and sheep models. Semin Perinatol 2013; 37; 60–68.
3. Tropea K.H. Christou Current Pharmacologic Approaches for Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia [Елек.ресурс]. International Journal of Pediatrics 2012; Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/598606>.
4. Сороколат Ю.В. Досвід та направлення розвитку системи комплексної допомоги сім'ям з дітьми до 3 років з порушеннями здоров'я та розвитку.

Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина 2013; 10 (4): 19-23.

5. Gortner L., Misselwitz B., Milligan D. et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Neonatology* 2011; 99: 112–117.
6. Trembath A., Laughon M. Predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2012; 39 (3): 585–601.

## References

1. Ovsyanikov D.Yu. Bronkholegochnaya displaziya: estestvennoe razvitie, iskhody i kontrol'. *Pediatrics* 2011; 90 (1): 141–149.
2. Albertine K.H., Chetty A., Andersson S., Lassus P. et al. Progress in understanding the pathogenesis of BPD using the baboon and sheep models. *Semin Perinatol* 2013; 37: 60–68.
3. Tropea K.H. Christou Current Pharmacologic Approaches for Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia [Елек.ресурс]. *International Journal of Pediatrics* 2012; Режим

доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/598606>.

4. Sorokolat Yu.V. Dosvid ta napravlennya rozvitku sistemi kompleksnoi dopomogi sim'yam z dit'mi do 3 rokiv z porushennyam zdorov'ya ta rozvitku. *Neonatology, hirurgiya ta perinatalna meditsina* 2013; 10 (4): 19-23.
5. Gortner L., Misselwitz B., Milligan D. et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Neonatology* 2011; 99: 112–117.
6. Trembath A., Laughon M. Predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2012; 39 (3): 585–601.

## Сведения об авторах:

**Сороколат Юрий Владимирович** – к.мед.н, доцент кафедры педиатрии Харьковской медицинской академии последипломного образования; ХМАПО, ул. Корчагинцев, 176, г. Харьков, 61176; тел. раб. – (057) 704 09 23

© Ю.В. Сороколат, 2016