



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62050 (13) U  
(51) МПК  
G01N 33/48 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ МОЖЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ**

1

2

(21) u201100633

(22) 20.01.2011

(24) 10.08.2011

(46) 10.08.2011, Бюл.№ 15, 2011 р.

(72) КЛИМЕНКО ТЕТЯНА МИХАЙЛІВНА, АГАШ-КОВ ВІКТОР СТЕПАНОВИЧ

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб діагностики можливості виникнення бронхолегеневої дисплазії у недоношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді, який здійснюють шляхом дослідження показника крові, який **відрізняється** тим, що здійснюють оцінку клініко-лабораторних і інструментальних показни-

ків на 1-у і 6-7-у добу життя новонародженого, визначають вміст TGF- $\beta$ 1 у сироватці крові, для всіх отриманих показників за допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна визначають прогностичні коефіцієнти і прогностичну інформативність градації показників, здійснюють алгебраїчне підсумування прогностичних коефіцієнтів (ПК) до моменту досягнення прогностичного порогу, який для 95 % рівня надійності складає  $\geq 13,0$  і  $99,9 \% \geq 30,0$ , якщо біля суми ПК знак плюс - діагностують можливість розвитку бронхолегеневої дисплазії, а якщо знак мінус - відкидають можливість розвитку бронхолегеневої дисплазії.

Корисна модель належить до медицини, а саме до неонатології, і може бути використана для ранньої діагностики бронхолегеневої дисплазії (БЛД) у новонароджених дітей.

БЛД за останнє десятиліття стає все більш актуальною проблемою у всьому світі. Впровадження сучасних технологій виходжування недоношених новонароджених, високотехнологічних і максимально щадних методик штучної вентиляції легенів (ШВЛ), використання сурфактанту привело до збільшення виживаності недоношених новонароджених, що, у свою чергу, вплинуло на збільшення частоти БЛД. Значущість бронхолегеневої дисплазії виходить за межі неонатології і розглядається як хронічна обструктивна хвороба дітей раннього віку, набуваючи при цьому форми медико-соціальної проблеми.

Враховуючи сучасну термінологію і класифікацію, діагноз БЛД правомочний тільки після 28 днів життя. Можливість прогнозування розвитку БЛД на 6-10 добу серед недоношених новонароджених є дуже важливою для лікаря-неонатолога, оскільки індивідуально дозволить визначити як прогноз, так і подальшу тактику лікування.

Відомим є спосіб виявлення рентгенологічних ознак ДСТ, до яких за даними літератури відносять наступні: високе розташування склепіння діафрагми, зменшення легені, зсув середостіння у

бік патології, збіднення і деформація легеневого малюнку [Сазонов А.М., Цуман В.Г., Романов Г.А. Аномалії розвитку легких. - М.: Медицина, 1981.- 470 с.].

Рентгенологічне дослідження не завжди дає можливість поставити остаточний діагноз. Це пов'язано з неможливістю вірної постанови новонародженого під час рентгенологічного обстеження, що може сприяти діагностичній помилці.

У аспекті ранньої діагностики рентгенологічні критерії БЛД диференціювати практично неможливо, оскільки формування БЛД відбувається на фоні РДС і/або пневмонії. При цьому рентгеноморфологічні зміни в легенях не є специфічними для БЛД, а тому при їх аналізі необхідно враховувати весь комплекс ознак, включаючи клінічні і анамnestичні дані (Слузак М.И., 2010).

Відомий спосіб діагностики ДСТ на основі визначення в крові і сечі оксипроліну - метаболіту колагену, що включає окиснення забуференим реактивом, що містить хлорамін Т, подальшу взаємодію з хлорною кислотою, р-диметиламінобензальдегідом, нагрівання у водяній бані, фотометрування із зеленим світлофільтром [Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. - Л.: Медицина, 1969. - С. 78].

(19) UA (11) 62050 (13) U

Проте даний спосіб трудомісткий, вимагає спеціального устаткування, реактивів і участі навченого лаборанта. Крім того, зміна концентрації оксипроліну в сироватці крові або сечі спостерігається не тільки при ДСТ, але і при хворобах ендокринної системи, пухлинах, на тлі лікування рядом лікарських препаратів [Клиническая оценка лабораторных тестов: Пер. с англ. /Под ред. Н.У. Тица. - М: Медицина, 1986 - с. 51]. Спосіб дозволяє виявити ДСТ, але визначити бронхолегеневу дисплазію у новонароджених не можливо.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики можливості виникнення бронхолегеневої дисплазії у недоношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді, в якому за рахунок зміни досліджуваних показників та їх інтерпретації, досягається підвищення точності діагностики.

Поставлена задача вирішується в способі діагностики можливості виникнення бронхолегеневої дисплазії у недоношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді, який здійснюють шляхом дослідження показника крові і, згідно з корисною моделлю, здійснюють оцінку клініко-лабораторних і інструментальних показників на 1-у і 6-7-у добу життя новонародженого, визначають вміст TGF- $\beta$ 1 у сироватці крові, для всіх отриманих показників за допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна визначають прогностичні коефіцієнти і прогностичну інформативність градації показників, здійснюють алгебраїчне підсумування прогностичних коефіцієнтів до моменту досягнення прогностичного порогу, який для 95 % рівня надійності складає  $\geq 13,0$  і 99,9 %  $\geq 30,0$ , якщо біля суми ПК знак плюс - діагностують можливість розвитку БЛД, а якщо знак мінус - відкидають можливість розвитку БЛД.

TGF- $\beta$ 1 (Transforming growth factor  $\beta$ 1) - трансформуючий чинник зростання, продукується тромбоцитами, макрофагами, клітинами судинного ендотелію і Т-лімфоцитами. TGF- $\beta$ 1 є інгібітором зростання і стимулює хемотаксис фібробластів і продукцію колагену і фібронектину. TGF- $\beta$ 1 стимулює ангиогенез і мітогенез фібробластів і ендотеліальних кліток. Тотальне пошкодження епітелію супроводиться активною проліферацією фібробластів.

TGF- $\beta$ 1 - поліфункціональний цитокін з молекулярною масою 25 кД, що бере участь в регуляції процесів проліферації, диференціюванні, міграції і апоптозу, а також ряду метаболічних реакцій в різних клітинах-мішенях [Joan Massague. The TGF- $\beta$  system. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2000; 1:169-178]. У лімфоїдних, мієлоїдних, епітеліальних і ендотеліальних клітинах він є інгібітором зростання (Bascom C.C. et al., 1989). TGF- $\beta$ 1 - міцний стимулятор вироблення колагену.

Прогностичні алгоритми БЛД розроблялися окремо для новонароджених з масою тіла при народженні  $\leq 1500$  г і  $\geq 1501$  г на підставі ретроспективної оцінки клініко-лабораторних і інструментальних показників на 1-у і 6-7-у добу життя новонародженого. При цьому всі ознаки були розбиті на градації, після чого за допомогою неодно-

рідної послідовної процедури Вальда-Генкіна (Е.В. Гублер; 1978) були визначені прогностичні коефіцієнти (ПК) і прогностична інформативність (І) градації показників [Петри А., Себин К. Наглядная медицинская статистика. Перевод с англ. В.П. Леонов. 2-е издание. М. "Геотар-Медиа", 2009].

У алгоритмі включалися тільки ознаки, починаючи з помірної ( $1,0 > I \geq 0,50$ ) і вище інформативності. Прогнозування за допомогою алгоритму здійснюють шляхом алгебраїчного підсумовування ПК до моменту досягнення прогностичного порогу, який для 95 % рівня надійності складає  $\geq 13,0$  і 99,9 %  $\geq 30,0$ . Якщо біля суми ПК знак плюс - діагностують можливість розвитку БЛД, а якщо знак мінус - відкидають можливість розвитку БЛД.

Алгоритм діагностики можливості розвитку БЛД у новонароджених з масою тіла при народженні  $\leq 1500$  г.

Показник	Градація показника	ПК	I
Вміст TGF- $\beta$ 1 у сироватці крові (1-а доба) (нг/мл)	$\leq 17,5$	-16,5	14,03
	17,6-19,4	0	
	$\geq 19,5$	+16,5	
Вміст TGF- $\beta$ 1 у сироватці крові (6-7-а доба) (нг/мл)	$\leq 12$	-14,9	12,10
	12,1-22,1	-5,6	
	$\geq 22,2$	+16,5	
Тривалість ІВЛ, доба	$\leq 15$	-15,0	11,41
	16-28	0	
	$\geq 29$	+15,4	
Ступінь приросту TGF- $\beta$ 1 у сироватці крові на 6-7-у добу (нг/мл)	$\leq 2,0$	-14,8	10,15
	2,1-4,0	-4,8	
	4,1-4,9	-1,5	
	$\geq 5,0$	+16,0	
Маса тіла при народженні, г	$< 999$	+15,0	7,02
	1000-1200	-5,6	
Термін гестації, тиж.	1201-1500	-7,8	5,52
	$\leq 27$	+13,0	
	28	-2,0	
Спрямованість динаміки сироватці крові на 6-7-у добу (нг/мл)	$\geq 29$	-10,2	3,14
	збільшення	+4,5	
	зниження	-7,1	
Внутрішньоутробна пневмонія	без динаміки	0	2,53
	є	+1,5	
Постнатальна анемія	немає	-13,0	2,41
	є	+11,1	
Синдром сполучнотканинної дисплазії	немає	-2,0	1,13
	є	+10,8	
Гемодинамічно значущий ОАП	немає	-1,0	0,90
	є	+4,6	
Легенева гіпертензія	немає	-1,8	0,82
	є	+10,0	
Постнатальна гіпотрофія	немає	-1,0	0,49
	є	+8,8	
Гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС з ВЖК 3-4 ст. і постгеморагічною гідроцефалією	немає	-0,8	0,45
	є	+8,1	

Приклади роботи з алгоритмом.

Приклад 1. Дитина: К., № історії хвороби - 969, народжена 01.06.08 р., в 08:44 години, в терміні гестації: 26 тижнів, вагою: 560 г, розміри: 30-22-16 см.

Обстеження дитини згідно алгоритму діагностики можливості розвитку БЛД у новонароджених з масою тіла при народженні  $\leq 1500$  г визначило наступні результати:

Вміст TGF-1 $\beta$  у сироватці крові 1-а доба 22,7 нг/мл (+16,5);

- Вміст TGF-  $\beta$ 1 у сироватці крові 6-7-а доба 27,6 нг/мл (+16,5);

- Тривалість ІВЛ 174 діб (+15,4);

Ступінь приросту TGF-1 $\beta$  у сироватці крові на 6-7-у добу 4,9 нг/мл (-1,5);

Маса тіла при народженні 560 г (+15,0);

- Термін гестації 26 тижнів (+13,0);

- Спрямованість динаміки вмісту TGF- $\beta$ 1 у сироватці крові на 6-7-у добу - збільшення (+4,5);

- Внутрішньоутробна пневмонія - є (+1,5);

- Постнатальна анемія - є (+11,1);

- Легенева гіпертензія - ні (-1,0);

- Гемодинамічно значущий ОАП - ні (-1,8);

- Постнатальна гіпотрофія - ні (-0,8);

- Гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС з ВЖК 3-4 ст. і постгеморагічною гідроцефалією - ні (-0,6).

Підсумовування перших двох ПК (вони дані в дужках) дозволяє досягти прогностичного порогу ( $\Sigma$  ПК=+33,0). Знак плюс біля суми свідчить на користь розвитку БЛД. Підсумовування всіх ПК алгоритму дало  $\Sigma$ ПК=+87,8, що ще більше підтверджує високу (99,9 %) вірогідність розвитку БЛД. Дані спостереження за хворим А. підтвердили визначену можливість розвитку - у дитини розвинулася БЛД, "нова" форма, важкий перебіг.

Приклад 2. Дитина: З., № історії хвороби - 75, народжена 13.01.07 р., в 20:55 годин, в терміні гестації 28 тижнів, з вагою 1000 гр., розміри: 30-26-22 см.

Обстеження хворого згідно алгоритму, дало наступні результати:

- Вміст TGF-  $\beta$ 1 у сироватці крові: 1-а доба 19,4 нг/мл (0);

- Вміст TGF-  $\beta$ 1 у сироватці крові: 6-7-а доба 22,1 нг/мл (-5,6);

- Тривалість ІВЛ 28 діб (0);

- Ступінь приросту TGF-  $\beta$ 1 у сироватці крові на 6-7-у добу 2,7 нг/мл (-4,8);

- Маса тіла при народженні 1000 г (-5,6);

- Термін гестації 28 тижнів (0);

- Спрямованість динаміки вмісту TGF- (31 у сироватці крові на 6-7-у добу - збільшення (+4,5);

- Внутрішньоутробна пневмонія - є (+1,5);

- Постнатальна анемія - ні (-2,0);

- Легенева гіпертензія - ні (-1,0);

- Гемодинамічно значущий ОАП - ні (-1,8);

- Постнатальна гіпотрофія - ні (-0,8);

- Гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС з ВЖК 3-4 ст. і постгеморагічною гідроцефалією - ні (-0,6).

Підсумовування ПК перших 5 ознак дозволило досягти прогностичного порогу з достовірністю 95 % ( $\Sigma$ ПК = -16,0). Знак мінус указує на відсутність

розвитку БЛД. Спостереження за хворим З. повністю підтвердило даний прогноз.

Апробація алгоритму діагностики можливості розвитку БЛД у новонароджених з масою тіла при народженні  $\leq 1500$  г. на групі вивчення (n=87) встановила, що правильні прогнози мали місце в 100 % випадків. Висока надійність пропонованого алгоритму дозволяє використовувати його в клінічній практиці.

Алгоритм прогнозу розвитку БЛД у новонароджених з масою тіла при народженні  $\geq 1501$  г

Показників	Градація показника	ПК	I
Вміст TGF- $\beta$ 1 у сироватці крові (6-7-а доба) (нг/мл)	$\leq 22,0$	-17,0	17,00
	$\geq 22,1$	+17,0	
Ступінь приросту TGF- $\beta$ 1 у сироватці крові на 6-7-у добу (нг/мл)	$\leq 4,0$	-11,0	12,70
	4,1-4,9	-3,8	
	$\geq 5$	+17,0	
Вміст TGF- $\beta$ 1 у сироватці крові (1-а доба) (нг/мл)	$\leq 17,5$	-11,5	11,24
	17,6-19,4	+1,5	
	$\geq 19,5$	+16,5	
Тривалість ІВЛ, доба	$\leq 6$	-9,0	7,22
	7-28	-1,6	
	$\geq 29$	+15,4	
Спрямованість динаміки вмісту TGF- $\beta$ 1 у сироватці крові на 6-7-у добу (нг/мл)	збільшення	+5,2	5,07
	зниження	-10,9	
	без динаміки	-2,0	
Синдром сполучнотканинної дисплазії	є	+13,5	2,31
	немає	-1,6	
Внутрішньоутробна пневмонія	є	+1,8	1,69
	немає	-7,8	
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС з набряком головного мозку і церебральною комою	є	+5,4	1,52
	немає	-2,6	
Використання інтратрахеально екзогенного сурфактанту	є	-3,0	1,50
	немає	+4,5	
Гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС з ВЖК 3-4 ст.	є	+8,8	0,59
	немає	0,8	

Приклад 1. Дитина: Л., (хлопчик) № історії хвороби - 1042, народжена 11.06.08 р., в терміні гестації: 32 тижнів, вагою: 1760 г, розміри: 41-28-27 см.

Обстеження дитини згідно алгоритму діагностики можливості розвитку БЛД у новонароджених з масою тіла при народженні  $\geq 1500$  г визначило наступні результати:

- Вміст TGF- $\beta$ 1 у сироватці крові 6-7-а доба 37,5 нг/мл (+17,0);

- Ступінь приросту TGF-1 $\beta$  у сироватці крові на 6-7-у добу 11,7 нг/мл (+17,0);

- Вміст TGF-1 $\beta$  у сироватці крові 1-а доба 25,8 нг/мл (+16,5);

- Тривалість ШВЛ 18 діб (-1,6);
- Спрямованість динаміки вмісту TGF-β1 у сироватці крові на 6-7-у добу - збільшення (+5,2);
- Синдром сполучнотканинної дисплазії - немає (-1,6);
- Внутрішньоутробна пневмонія - є (+1,8);
- Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС з набряком головного мозку і церебральною комою - немає (-2,6);
- Використання інтратрахеально екзогенного сурфактанту - немає (+4,5);
- Гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС з ВШК 3-4 ст. і постгеморагічною гідроцефалією - є (+8,8).

Підсумовування перших двох ПК (вони дані в дужках) дозволяє досягти прогностичного порогу ( $\Sigma ПК = +34,0$ ). Знак плюс біля суми свідчить на користь розвитку БЛД. Підсумовування всіх ПК алгоритму дало  $\Sigma ПК = +64,2$ , що ще більше підтверджує високу (99,9 %) вірогідність розвитку БЛД. Дані спостереження за хворим Л. підтвердили визначену можливість розвитку - у дитини розвинулася БЛД, "нова" форма, легкий перебіг.

Приклад 2. Дитина: Х., (дівчинка) № історії хвороби - 843, народжена 24.05.07 р., в терміні гестації: 30 тижнів, вагою: 1500 г, розміри: 39-29-27см.

Обстеження дитина згідно алгоритму діагностики можливості розвитку БЛД у новонароджених з масою тіла при народженні  $\geq 1500$ г визначило наступні результати:

- Вміст TGF- β1 у сироватці крові 6-7-а доба 15,1 нгр/мл (-17,0);
- Ступінь приросту TGF-1β у сироватці крові на 6-7-у добу 0,8 нгр/мл (-11,0);
- Вміст TGF-1 β у сироватці крові 1-а доба 14,3 нгр/мл (-11,1);
- Тривалість ІВЛ 6 діб (-9,0);
- Спрямованість динаміки вмісту TGF-β1 у сироватці крові на 6-7-у добу - зниження (-10,9);

Синдром сполучнотканинної дисплазії - немає (-1,6);

- Внутрішньоутробна пневмонія - є (+1,8);
- Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС з набряком головного мозку і церебральною комою - немає (-2,6);
- Використання інтратрахеально екзогенного сурфактанту - є (-3,0);
- Гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС з ВЖК 3-4 ст. і постгеморагічною гідроцефалією - немає (-0,8).

Підсумовування ПК перших 5 ознак дозволило досягти прогностичного порогу з достовірністю 99,9 % ( $\Sigma ПК = -37,1$ ). Знак мінус указує на відсутність розвитку БЛД. Спостереження за хворою Х. повністю підтвердило даний прогноз.

Апробація алгоритму діагностики можливості розвитку БЛД у новонароджених з масою тіла при народженні  $\geq 1501$  г на групі дослідження (n=53) показала, що правильні діагнози встановлені у всіх (100 %) новонароджених.

Дані апробації свідчать про високу надійність розроблених алгоритмів, що дозволяють в ранні терміни проводити діагностику можливості розвитку БЛД у новонароджених диференційовано від маси тіла, що дозволяє рекомендувати їх для клінічного застосування.

Вивчені особливості метаболізму TGF-β1 у новонароджених в ранньому неонатальному періоді показують важливу роль цього протизапального і фіброгенного цитокіну в патогенезі формування БЛД, а також використання його в діагностиці можливості розвитку БЛД.

Виявлення ризику формування БЛД в ранньому неонатальному періоді буде вагомою заставою в ефективності терапії, що проводиться, пріоритет якої має бути направлений на мінімізацію пошкодження легенів через експозицію екзогенних чинників.