



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **62722** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ МОЖЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ТЯЖКОСТІ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ В НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

1

2

(21) u201102030

(22) 21.02.2011

(24) 12.09.2011

(46) 12.09.2011, Бюл.№ 17, 2011 р.

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

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб діагностики можливості розвитку важкої бронхолегеневої дисплазії у недоношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді, який здійснюють шляхом кількісної оцінки показників стану новонародженого, який **відрізняється** тим, що здійснюють оцінку клініко-лабораторних та інструментальних показників на 1-у і 6-7-у добу життя новонародженого, визначають вміст TGF- β 1 у сироватці крові, для всіх отриманих показників за допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна визначають

прогностичні коефіцієнти (ПК) і прогностичну інформативність градації показників, здійснюють алгебраїчне підсумування ПК до моменту досягнення прогностичного порогу, який для 95 % рівня надійності складає $\geq 13,0$ и $99,9\% \geq 30,0$, якщо біля суми ПК знак плюс - діагностують можливість розвитку БЛД, а якщо знак мінус - відкидають можливість розвитку БЛД, якщо отримують негативний результат, процес діагностики закінчують, при позитивному результаті приступають до наступного етапу - діагностики вірогідності розвитку легкої і середньоважкої або важкої БЛД, при можливому вірогідному діагнозі легкої БЛД процес діагностики закінчують, а при вірогідності формування середньоважкої або важкої БЛД приступають до завершуючого етапу - діагностики можливості розвитку середньоважкої або важкої БЛД.

Корисна модель належить до медицини, а саме до неонатології, і може бути використана для діагностики ступеня тяжкості бронхолегеневої дисплазії (БЛД) у недоношених новонароджених дітей в неонатальному періоді.

Відомим є візуальний спосіб діагностики БЛД у дітей раннього віку за даними рентгенологічного дослідження органів грудної клітки [Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста. / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, Е.А. Дегтярева, Э.Г. Зайцева // Педиатрия. - 2007. - №4. - С. 35-42]. Спосіб дозволяє визначити БЛД, але не дає можливості визначити її тяжкість. Точність встановлення правильного діагнозу при цьому залежить від багатьох чинників. Недоліки способу пов'язані з використанням суб'єктивних ознак, що знижує точність діагностики захворювання.

Відомим є спосіб діагностики за допомогою рентгенографічної шкали Едвардса (Edwards D.K. Radiographic aspects of bronchopulmonary dysplasia. J. Pediatr. 1979; 95: 823-829) для оцінки тяжкості бронхолегеневої дисплазії, згідно з якою, по кожному критерію (гіперінфляція, підвищення

прозорості легеневої тканини, фіброзно-інтерстиціальні і серцево-судинні зміни) може бути виставлене від 0 до 2 балів. Ця шкала дозволяє оцінити тяжкість бронхолегеневої дисплазії. Максимальна оцінка 10 балів відповідає важкому перебігу захворювання.

Спосіб має ряд технічних недоліків, обумовлених недосконалістю медичних технологій того періоду і суб'єктивністю інтерпретації змін. Можливості рентгенологічного дослідження у виявленні тонких структурних змін легеневої тканини, такі як пошкодження легеневої інтерстиції, дрібних бронхів і бронхіол, обмежені. Спосіб не може дати об'єктивну кількісну оцінку ступеня тяжкості бронхолегеневої дисплазії.

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

(13) **U**

(11) **62722**

(19) **UA**

Поставлена задача вирішується в способі діагностики можливості розвитку ступеня тяжкості бронхолегеневої дисплазії у недоношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді, який здійснюють шляхом кількісної оцінки показників стану новонародженого, згідно з корисною моделлю, оцінку клініко-лабораторних та інструментальних показників здійснюють на 1-у і 6-7-у добу життя новонародженого, визначають вміст TGF- β 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, якщо отримують негативний результат, процес діагностики закінчують, при позитивному результаті приступають до наступного етапу - діагностики вірогідності розвитку легкої і середньотяжкої або тяжкої БЛД, при можливому вірогідному діагнозі легкої БЛД процес діагностики закінчують, а при вірогідності формування середньотяжкої або тяжкої БЛД приступають до завершуючого етапу - діагностики можливості розвитку середньотяжкої або тяжкої БЛД.

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

TGF- β 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- β 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- β 1 - міцний стимулятор вироблення колагену.

Технологія використання розроблених алгоритмів для діагностики тяжкості БЛД представлена на рис.

Спосіб здійснюють 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 неоднорідної 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 інформативністю. 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.

На першому етапі визначають вірогідність розвитку БЛД. Якщо отримують негативний результат, процес прогнозування закінчують. При позитивному результаті приступають до наступного етапу - прогнозування вірогідності розвитку легкої і середньотяжкої або тяжкої БЛД. При вірогідному прогнозі легкої БЛД процес прогнозування закінчують, а при вірогідності формування тяжкості приступають до завершуючого етапу - прогнозування розвитку середньотяжкої або тяжкої БЛД.

Алгоритм прогнозу легкої і середньотяжкої або тяжкої БЛД

Показник	Градація показника	ПК	I
Тривалість ШВЛ, дів	≤ 15	-8,8	7,69
	16-28	-7,8	
	29-35	-7,0	
	≥ 36	+10,8	
Ступінь тяжкості асфіксії	Помірна	-4,2	3,72
	Важка	+9,0	
Термін гестації, тиж.	≤ 29	+3,8	3,70
	≥ 30	-10,0	
Маса тіла при народженні, г	≤ 999	+4,6	2,02
	1000-1500	-2,0	
	≥ 1501	-5,2	

Ступінь приросту TGF-β1 в сироватці крові на 6-7-у добу, (нгр/мл)	≤4,9	-2,0	1,77
	5,0-7,0	+6,4	
	7,1-9,0	-4,0	
	≥9,1	0	
Гіпоксимічно-геморагічне ураження ЦНС с ВЖК 3-4 ст.	є	+4,5	0,47
	немає	-1,0	
Направленість динаміки вмісту TGF-β1 в сироватці крові на 6-7-у добу, (нгр/мл)	збільшення	-1,0	0,37
	Зниження без динаміки	+3,8	
Стать	чоловіча	+1,8	0,30
	Жіноча	-1,5	
Вміст TGF-β1 в сироватці крові (1-а доба), (нгр/мл)	≤19,4	0	0,30
	19,5-25,0	+1,1	
	25,1-27,0	0	
	≥27,1	-2,0	
Вміст TGF-β1 в сироватці крові (6-7-а доба), (нгр/мл)	≤35,0	+1,0	0,26
	≥35,1	-2,3	
Постнатальна анемія 2 ст. і більш	є	+2,2	0,25
	є	-1,0	
Синдром сполучнотканинної дисплазії	є	-4,0	0,20
	немає	+0,5	
Постгіпоксична кардіоміопатія	є	-4,0	0,20
	немає	+0,4	

Примітка. Знак плюс «+» свідчить на користь середньоважкого або важкого перебігу БЛД, а знак мінус «-» на користь легкого перебігу БЛД.

Як приклад роботи з алгоритмом приводимо наступні дані спостереження хворих.

Приклад 1

Дитина: Глущенко (дівчинка) № історія хвороби - 180, народжена в: КУ ОЗОКБ пол. від, 02.02.07 р., в 10:40 год., в термін гестації: 31 тиж., з вагою: 1250 г., розміри: 42-28-31 см.

Обстеження хворої, згідно з алгоритмом, визначило наступні результати:

ШВЛ - 12діб (-8,8);
ступінь тяжкості асфіксії - помірної (-4,2);
термін гестації - 31 тиждень (-10,0);
вага тіла при народженні - 1250г (-2,0);
ступінь приросту TGF-β1 в сироватці крові на 6-7-у добу - 4,9 нгр/мл (-2,0);
гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС с ВЖК 3-4 ст. і постгеморагічною гідроцефалією - немає (-1,0);
стать - дівчинка (-1,5);
вміст TGF-β1 в сироватці крові 1-а доба - 24,7 нгр/мл (+1,1);
вміст TGF-β1 в сироватці крові на 6-7-у добу - 29,6 нгр/мл (+1,0);
постнатальна анемія 2 ст. і більше - немає (-1,0);
синдром сполучнотканинної дисплазії - немає (+0,5);
постгіпоксична кардіоміопатія - немає (+0,4).
Алгебраїчне підсумовування ПК перших 3-х ознак алгоритму дозволило досягти прогностичного порога ($\Sigma ПК = -23,0$) з вірогідністю $\geq 95\%$. Знак мінус біля суми ПК дозволяє прогнозувати розвиток легкої БЛД. При підсумовуванні всіх ПК

алгоритму вірогідність розвитку легкої БЛД зростає до 99,9 % ($\Sigma ПК = -34,3$).

Подальше спостереження за хворим підтвердило даний прогноз. У дитини сформувалася легка БЛД, "нова" форма.

Приклад 2

Дитина: Гарашко (хлопчик), народжений в: 7 пологовому будинку, 10.09.09 р., в 09:30 год., в термін гестації: 25 тиж., з вагою: 880 г., розміри: 36-26-23 см. Дитину досліджено відповідно до алгоритму. Були виявлені наступні результати:

ШВЛ - 49діб (+10,8);
ступінь тяжкості асфіксії - тяжка (+9,0);
термін гестації - 25 тиждень (+3,8);
маса тіла при народженні - 880 г (+4,6);
ступінь приросту TGF-β1 в сироватці крові на 6-7-у добу - 6,0 нгр/мл (+6,4);
гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС з ВЖК 3-4 ст. і постгеморагічною гідроцефалією - є (+4,5);
стать - хлопчик (+1,8);
вміст TGF-β1 в сироватці крові 1-а доба - 25,5 нгр/мл (-2,0);
вміст TGF-β1 в сироватці крові на 6-7-у добу - 34,5 нгр/мл (+1,0);
постнатальна анемія 2 ст. і більше - немає (-1,0);
синдром сполучнотканинної дисплазії - відсутній (+0,5);
постгіпоксична кардіоміопатія - відсутня (+0,4).
Сумування ПК перших 2-х показників алгоритму дозволило досягнути прогностичного порога ($\Sigma ПК = +19,8$) з вірогідністю $\geq 95\%$. Сумування всіх ПК показників алгоритму дозволило підвищити надійність прогнозу до 99,9 % ($\Sigma ПК = +37,1$). Знак

плюс біля суми ПК свідчить на користь розвитку середньотяжкої або важкої БЛД. Подальше спостереження за хворим підтвердило даний прогноз,

оскільки у хворого розвинулася БЛД, "нова" форма, середньотяжкий перебіг.

Алгоритм діагностики формування середньотяжкої і важкої БЛД.

Показник	Градація показника	ПК	I
Тривалість ШВЛ, діб	≤28	-7,8	1,48
	29-60	-1,0	
	≥61	+4,8	
Маса тіла при народженні, г	≤700	+5,7	0,84
	701-800	0	
	≥801	-3,4	
Постнатальна анемія 2 ст. і більше	є	+3,2	0,65
	немає	-1,8	

Вміст TGF-β1 в сироватці крові (6-7-а доба), (нг/мл)	≤28,0	+2,0	0,65
	28,1-35,0	-3,2	
	≥35,1	0	
Гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС з ВЖК 3-4 ст. і постгеморагічною гідроцефалією	є	+4,0	0,56
	немає	-1,2	
Вміст TGF-β1 в сироватці крові (1-а доба), (нг/мл)	≤24	-0,5	0,53
	24,1-26	+4,8	
	≥26,1	-2,0	
Синдром сполучнотканинної дисплазії	є	+5,8	0,46
	немає	-0,7	
Стать	чоловіча	+1,8	0,42
	жіноча	-1,5	
Термін гестації, тижнів	≤27	+1,8	0,31
	≥28	-1,5	
Синдром зниження імунобіологічної реактивності	є	+3,8	0,14
	немає	-0,2	

Примітка: знак плюс свідчить на користь важкої БЛД, а знак мінус - на користь середньоважкої БЛД.

Як приклад роботи з алгоритмом приводимо наступні дані одного із спостережуваних хворих.

Приклад 3

Дитина: Агабабян-Арутюнян (хлопчик) № історії хвороби - 969, народжений в: ХГКРДсНС 01.06.08 р., в 08:44 год., в термін гестації: 26 тижнів, з масою: 560 г., розміри: 30-22-16.

Обстеження хворого, згідно з алгоритмом, визначило наступні результати:

тривалість ШВЛ - 174 діб (+4,2);

маса тіла при народженні - 560 г. (+5,7);

постнатальна анемія - є 2 ст. (+3,2);

вміст TGF-β1 у сироватці крові на 6-7-у добу - 27,6 нг/мл (+2,0);

гіпоксично - геморагічна поразка ЦНС з ВЖК 3-4 ст. і постгеморагічною гідроцефалією - немає (-1,2);

вміст TGF-β1 у сироватці крові в 1-у добу - 22,7 нг/мл (-0,5);

синдром сполучнотканинної дисплазії - є (+5,8);

стать - хлопчик (+1,8);

термін гестації - 26 тижнів (+1,8);

синдром зниження імунобіологічної реактивності - є (+3,8).

Підсумовування алгоритму ПК (вони дані в дужках) перших 4-х показників алгоритму дозволило досягти прогностичного порога з 95 % рівнем надійності ($\Sigma \text{ПК} = +14,9$). Знак плюс біля суми указує на вірогідність формування важкої БЛД. Підсумовування всіх ознак алгоритму дозволило підвищити надійність даного прогнозу 98 % ($\Sigma \text{ПК} = +28,9$). Подальше спостереження за хворим підтвердило цей прогноз і у хворого розвинулася БЛД, "нова" форма, важкий перебіг.

Апробація розроблених алгоритмів на групі дослідження (n=60) встановила, що при прогностичному диференціюванні легкої і середньоважкої або важкої БЛД правильні прогнози склали 90,3 %, а невизначені - 9,7 %. При прогностичному диференціюванні середньоважкої і важкої БЛД правильні прогнози виявлені в 76,6 %, а невизначені - 23,4 % випадках. Помилкових прогнозів не було відмічено.

Висока надійність пропонованих алгоритмів дозволяє рекомендувати їх до клінічного використання.

