Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

УДК 616.61-002.1-07-037-053.32:616.12-007.2

Т.П. Борисова[1], О.Ю. Оболонська[1,2], О.Є. Худяков[1]

Прогнозування ранньої діагностики гострого пошкодження нирок у недоношених дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою

[1]ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро
[2]КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР», м. Дніпро, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 5-11. doi 10.15574/SP.2020.112.5

For citation: Borysova TP, Obolonska OU, Khudyakov OE. (2020). Prediction of early diagnosis of acute kidney injury in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 5-11. doi 10.15574/SP.2020.112.5

Розвиток гострого пошкодження нирок (ГПН) у недоношених дітей із гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою (ГЗВАП) є додатковим навантаженням на гомеостатичні механізми, що спричиняє втрату балансу рідини, електролітів, а також порушення кислотно-лужного стану та збільшує ризик смертності на 50%. Отже, раннє виявлення ГПН у недоношених із ГЗВАП є вкрай важливим з точки зору поліпшення результатів лікування.

Мета — створити, оцінити та провести подальший аналіз бінарної логістичної регресійної моделі ГПН на тлі ГЗВАП у недоношених дітей.

Матеріали та методи. Групу учасників дослідження становили 40 недоношених дітей з ГЗВАП, які надійшли для лікування на 1-шу добу життя до відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». На 3–5-ту добу життя у 23 (57,5%) пацієнтів діагностовано ГПН. Клініко-лабораторне обстеження включало акушерський анамнез, гестаційний вік, вагу, фізикальний огляд, клінічний аналіз крові та сечі, насичення артеріальної крові киснем, біохімічні методи — дослідження сечовини, креатиніну в сироватці крові та сечі, натрій крові та сечі, калій крові. Проведено розрахунок концентраційного індексу креатиніну, фракційної екскреції натрію, швидкості клубочкової фільтрації за формулою Шварца. Інструментальні методи обстеження — ехокардіографія з допплерометрією, ультразвукова допплерографія судин нирок, спектроскопія нирок у ближній інфрачервоній зоні.

З метою попереднього визначення діагностичного потенціалу окремих клініко-анамнестичних та лабораторних даних зіставлено показники вибірки з ГПН та вибірки без цієї патології: у разі інтервальної шкали використано U-критерій Манна—Вітні, у разі категоріальної шкали — χ^2-критерій або точний критерій Фішера. Рангову кореляцію Спірмена застосовано у формуванні оптимального набору вхідних змінних для моделювання регресії. Для розробки діагностичної моделі виникнення ГПН на тді ГЗВАП у недоношених дітей використано метод бінарної логістичної регресії.

Результати. На етапі розвідкового аналізу даних (декілька десятків параметрів клінічного і біохімічного аналізу крові та сечі, ренальної гемодинаміки, ренальної оксигенації та терапевтичних заходів на 1-шу добу), а також клініко-анамнестичних даних виявлено, що ГПН має значущий взаємозв'язок із 14 інтервальними (максимальна швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, мінімальна швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, індекс резистентності в інтерлобарній нирковій артерії, максимальна швидкість кровотоку в магістральній ренальній артерії, діаметр відкритої артеріальної протоки, ренальна оксигенація, фракційна тканинна екстракція кисню в нирках, креатинін крові, швидкість клубочкової фільтрації, концентраційний індекс креатиніну, натрій сечі, фракційна екскреція натрію, білок сечі, діастолічний артеріальний тиск) і 9 номінальними показниками (розмір відкритої артеріальної протоки понад 2 мм на 1-шу добу, ібупрофенотерапія у дозі 20 мг/кг на 1-шу добу, ібупрофенотерапія на 1-шу добу життя, застосування фуросеміду, захворювання нирок в анамнезі матері, хронічні вогнища інфекції в матері, артеріальна гіпертензія вагітних, загроза переривання вагітності, некротичний ентероколіт у пацієнта на 1-шу добу життя).

Висновки. Найбільш значущими предикторами розвитку ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП є показник максимальної швидкості кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, діаметр ГЗВАП понад 2 мм і рівень сироваткового креатиніну на 1-шу добу життя. Чутливість моделі логістичної регресії ГПН, в якій в якості пояснюючих змінних застосовують діаметр ГЗВАП і рівень креатиніну крові, становить 91%, специфічність — 88%, загальна точність — 90%. Заміна в логіт-функції креатиніну крові на максимальну швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії дає змогу підвищити чутливість моделі до 96%, а загальну точність — до 93%.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока, недоношені діти, гостре пошкодження нирок, прогнозування ранньої діагностики.

Prediction of early diagnosis of acute kidney injury in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus

T.P. Borysova[1], O.U. Obolonska[1,2], O.E. Khudyakov[1]
[1]SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro
[2]MI «Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital» Dnepropetrovsk Regional Council», Dnipro, Ukraine

The development of acute kidney injury (AKI) in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) is an additional burden on homeostatic mechanisms, leading to loss of fluid, electrolyte balance, and acid-base disturbance and increasing the risk of mortality by 50%. Therefore, early detection of AKI in preterm infants with HSPDA is extremely important in terms of improving treatment outcomes.

Purpose — to create, evaluate and further analyze the binary logistic regression model of AKI on the background of HSPDA in premature infants.

Materials and methods. The group of study participants consisted of 40 premature babies with HSPDA, who were admitted for treatment on the first day of life to the Department of Anesthesiology and Neonatal Intensive Care at MI «Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital» Dnepropetrovsk Regional Council». On the third to fifth day of life, 23 (57.5%) patients were diagnosed with AKI. Clinical and laboratory examination included obstetric history, gestational age, weight, physical examination, clinical analysis of blood and urine, arterial blood oxygen saturation, biochemical methods — examination of urea, serum and urine creatinine, serum and urine sodium, serum potassium. The concentration index of creatinine, fractional excretion of sodium, glomerular filtration rate (GFR) according to the Schwartz formula were calculated. Instrumental methods of examination included echocardiography with Doppler, ultrasound Doppler of renal vessels, renal spectroscopy in the near infrared region.

In order to preliminarily determine the diagnostic potential of some clinical-anamnestic and laboratory data, the parameters of the sample with AKI and the sample without this pathology were compared: in the case of interval scale the Mann—Whitney U-test was used, in the case of categorical scale — χ^2-test or Fisher's exact test. Spearman's rank correlation was used to form the optimal set of input variables for regression modeling. The method of binary logistic regression was used to develop a diagnostic model of AKI development on the background of HSPDA in premature infants.

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

Results. At the stage of exploratory data analysis (several dozen parameters of clinical and biochemical analysis of blood and urine, renal hemodynamics, renal oxygenation and therapeutic measures on the first day), as well as clinical and anamnestic data, it was found that AKI has a significant relationship with 14 interval (maximum blood flow velocity in the interlobar renal artery, minimum blood flow velocity in the interlobar renal artery, resistance index in the interlobar renal artery, maximum blood flow velocity in the main renal artery, diameter of the open arterial duct, renal oxygenation, fractional renal tissue extraction of oxygen, serum creatinine, GFR, creatinine concentration index, urinary sodium, fractional sodium excretion, urine protein, diastolic blood pressure) and 9 nominal values (the size of the patent ductus arteriosus on the first day of more than 2 mm, ibuprofen therapy at a dose of 20 mg/kg on the first day, ibuprofen therapy on the first day of life, furosemide treatment, history of renal disease in the mother, chronic foci of infection in the mother, hypertension of pregnancy, threat of abortion, necrotizing enterocolitis in the patient on the first day of life).

Conclusions. The most significant predictors of AKI development in premature infants with HSPDA are the parameter of maximum blood flow velocity in the interlobar renal artery, HSPDA diameter greater than 2 mm and serum creatinine level on the first day of life. The sensitivity of the AKI logistic regression model, in which HSPDA diameter and serum creatinine level are used as explanatory variables, is 91%, specificity — 88%, overall accuracy — 90%. Replacement of serum creatinine in the logit function for the maximum blood flow velocity in the interlobar renal artery allows to increase the sensitivity of the model up to 96%, and the overall accuracy up to 93%.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of parents of children was obtained for the research.

The authors were declare no conflict of interest.

Key words: hemodynamically significant patent ductus arteriosus, premature infants, acute kidney injury, prediction of early diagnosis.

Прогнозирование ранней диагностики острого повреждения почек у недоношенных детей с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком

Т.П. Борисова [1], О.Ю. Оболонская [1,2], А.Е. Худяков [1]

[1]ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр

[2]КП «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДОС», г. Днепр, Украина

Развитие острого повреждения почек (ОПП) у недоношенных детей с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком (ГЗОАП) является дополнительной нагрузкой на гомеостатические механизмы, вызывая потерю баланса жидкости, электролитов, а также нарушение кислотно-щелочного состояния, что увеличивает риск смертности на 50%. Раннее выявление ОПП у недоношенных с ГЗОАП крайне важно с точки зрения улучшения результатов лечения.

Цель — создать, оценить и провести последующий анализ бинарной логистической регрессионной модели ОПП на фоне ГЗВАП у недоношенных детей.

Материалы и методы. Группу участников исследования составили 40 недоношенных детей с ГЗОАП, поступивших для лечения на 1-е сутки жизни в отделение анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных КП «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДОС». На 3–5-е сутки жизни у 23 (57,5%) пациентов диагностировано ОПП. Клинико-лабораторное обследование включало акушерский анамнез, гестационный возраст, вес, физикальный осмотр, клинический анализ крови и мочи, насыщение артериальной крови кислородом, биохимические методы — исследование мочевины, креатинина в сыворотке крови и моче, натрий крови и мочи, калий крови. Проведен расчет концентрационного индекса креатинина, фракционной экскреции натрия, скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца. Инструментальные методы обследования — эхокардиография с допплерометрией, ультразвуковая допплерография сосудов почек, спектроскопия почек в ближней инфракрасной области.

С целью предварительного определения диагностического потенциала отдельных клинико-анамнестических и лабораторных данных сопоставлены показатели выборки с ОПП и выборки без этой патологии: при интервальной шкале использовали U-критерий Манна—Уитни, в случае категориальной шкалы — χ^2-критерий или точный критерий Фишера. Ранговая корреляция Спирмена применена при формировании оптимального набора входящих переменных для моделирования регрессии. Для разработки диагностической модели возникновения ОПП на фоне ГЗОАП у недоношенных детей использован метод бинарной логистической регрессии.

Результаты. На этапе анализа данных (несколько десятков параметров клинического и биохимического анализа крови и мочи, почечной гемодинамики, почечной оксигенации и терапевтических мероприятий на первые сутки), а также клинико-анамнестических данных выявлено, что ОПП имеет значимую взаимосвязь с 14 интервальными (максимальная скорость кровотока в интерлобарной почечной артерии, минимальная скорость кровотока в интерлобарной почечной артерии, индекс резистентности в интерлобарной почечной артерии, максимальная скорость кровотока в магистральной почечной артерии, диаметр открытого артериального протока, почечная оксигенация, фракционная тканевая экстракция кислорода в почках, креатинин крови, скорость клубочковой фильтрации, концентрационный индекс креатинина, натрий мочи, фракционная экскреция натрия, белок мочи, диастолическое артериальное давление) и 9 номинальными показателями (размер открытого артериального протока в первые сутки более 2 мм, ибупрофенотерапия в дозе 20 мг/кг в первые сутки, ибупрофенотерапия в первые сутки жизни, применение фуросемида, заболевания почек в анамнезе матери, хронические очаги инфекции у матери, артериальная гипертензия беременных, угроза прерывания беременности, некротизирующий энтероколит у пациента в первые сутки жизни).

Выводы. Наиболее значимыми предикторами развития ОПП у недоношенных детей с ГЗОАП являются показатель максимальной скорости кровотока в интерлобарной почечной артерии, диаметр ГЗОАП более 2 мм и уровень сывороточного креатинина на 1-е сутки жизни. Чувствительность модели логистической регрессии ОПП, в которой в качестве объясняющих переменных применяют диаметр ГЗОАП и уровень креатинина крови, составляет 91%, специфичность — 88%, общая точность — 90%. Замена в логит-функции креатинина крови на максимальную скорость кровотока в интерлобарной почечной артерии позволяет повысить чувствительность модели до 96%, а общую точность — до 93%.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гемодинамически значимый открытый артериальный проток, недоношенные дети, острое повреждение почек, прогнозирование ранней диагностики

Вступ

Частота гострого пошкодження нирок (ГПН) у новонароджених, які перебувають на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, у середньому становить 30% [3]. Одним з етіологічних факторів ГПН у недоношених є гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока (ГЗВАП) [4,10,13]. Шунтування крові зліва направо при ГЗВАП сприяє надлишковій циркуляції крові в легенях і розвитку феномена «обкрадання» великого кола кровообігу, що призводить до гіпоперфузії органів, у т.ч. нирок. Порушення ниркового кровообігу, а також застосування нефротоксичних препаратів (ібупрофену) для медикаментозного закриття ГЗВАП є причинами, що визначають розвиток ГПН у цих пацієнтів [1,8]. Оскільки гемодинамічні розла-

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

ди, що стосуються респіраторної і центральної нервової систем, знаходяться під ретельним лікарським наглядом, то на ГПН звертають менше уваги. Певну роль у цьому відіграє складність діагностики ГПН у новонароджених. Згідно з неонатальною модифікацією KDIGO, критеріями ГПН є олігурія і підвищення рівня сироваткового креатиніну [9]. Труднощі застосування цих критеріїв у неонатології пояснюються тим, що на 1-шу добу життя в новонароджених може спостерігатися фізіологічна олігурія [2,14]. Крім того, діагностика ГПН ґрунтується на підвищенні рівня сироваткового креатиніну більш ніж на 26,5 мкмоль/л протягом 48 год. У результаті діагноз ГПН можна встановити не раніше 3-ї доби життя. Між тим, розвиток ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП є додатковим навантаженням на гомеостатичні механізми, що спричиняє втрату балансу рідини, електролітів, а також порушення кислотно-лужного стану і збільшує ризик смертності на 50% [3].

Отже, раннє виявлення ГПН у недоношених із ГЗВАП є вкрай важливим із точки зору поліпшення результатів лікування. Особливо складно кількісно оцінити ймовірність патологічних змін, маючи незначну кількість даних. За цих обставин дуже корисним інструментом оцінки різноманітних факторів ризику є логістична регресія [6].

Мета дослідження — створити, оцінити та провести подальший аналіз бінарної логістичної регресійної моделі ГПН на тлі ГЗВАП у недоношених дітей.

Матеріали та методи дослідження

Когортне, проспективне дослідження проведено за 2018–2019 рр. на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР» і схвалено комісією з медичної етики лікарні. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Групу учасників дослідження становили 40 недоношених дітей з ГЗВАП, які надійшли під спостереження на 1-шу добу життя, у 23 (57,5%) із них на 3–5-ту добу життя діагностовано ГПН. Діагностику ГПН виконано за критеріями неонатальної модифікації KDIGO [9].

Клініко-лабораторне обстеження включало акушерський анамнез, гестаційний вік, вагу, фізикальний огляд, клінічний аналіз крові та сечі, насичення артеріальної крові киснем, біохімічні методи — дослідження сечовини, креатиніну в сироватці крові та сечі, натрій крові та сечі, калій крові. Проведено розрахунок концентраційного індексу креатиніну, фракційної екскреції натрію, швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) за формулою Шварца. Інструментальні методи обстеження — ехокардіографія з допплерометрією, ультразвукова допплерографія судин нирок, спектроскопія нирок у ближній інфрачервоній області (Near-Infrared Spectroscopy — NIRS).

Ехокардіографію з допплерометрією виконано за допомогою широкосмугового мікроконвексного датчика з частотою 5–8 МГц («TOSHIBA» Nemso XG модель SSA-580A, Японія) для визначення ГЗВАП. Діаметр протоки виміряно під час кінцевої систоли в точці максимального звуження з використанням кольорового допплерівського потоку. Критерії ГЗВАП: великий розмір артеріальної протоки (діаметр ≥1,5 мм у новонароджених вагою <1500 г; >1,4 мм/кг у новонароджених вагою ≥1500 г), шунтування крові зліва-направо та зростаючий, пульсуючий кровотік у протоці, відношення розміру лівого передсердя до кореня аорти >1,4, високий діастолічний кровотік у легеневій артерії >0,2 м/с, ретроградний діастолічний кровотік у постдуктальному відділі спадної частини аорти, порушення регіонарного кровотоку [11].

За допомогою ультразвукового допплерографічного дослідження визначено такі характеристики для магістральної ренальної артерії та її інтерлобарних гілок: максимальна швидкість кровотоку в систолу, мінімальна швидкість кровотоку в діастолу, індекс резистентності.

З використанням спектроскопії в ближній інфрачервоній області (NIRS) апаратом «Somanetics INVOS 5100 C» (США) визначено ренальну оксигенацію ($RrSO_2$) [5]. За допомогою даних $RrSO_2$ і насичення артеріальної крові киснем розраховано фракційну тканинну екстракцію кисню (ФТЕК) у нирках [12].

Для закриття ГЗВАП усі діти отримували рестриктивну терапію [7]. Крім того, 32 (80,0%) недоношеним наприкінці 1-ї доби життя призначено ібупрофен триденним курсом у дозах 10–5–5 мг/кг/добу або 20–10–10 мг/кг/добу в ректальної формі [7]. На 3-тю добу життя у всіх дітей артеріальна протока була закритою.

В якості дескриптивної статистики інтервальних даних використано середнє значення

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

(M), середньоквадратичне відхилення (s), медіану (Me), верхній (Q1) і нижній (Q3) квартилі. З метою попереднього визначення діагностичного потенціалу окремих клініко-анамнестичних та лабораторних даних зіставлено показники вибірки з ГПН та вибірки без цієї патології: у разі інтервальної шкали використано U-критерій Манна—Вітні, у разі категоріальної шкали — χ^2-критерій або точний критерій Фішера. Рангову кореляцію Спірмена застосовано у формуванні оптимального набору вхідних змінних для моделювання регресії. Для розроблення діагностичної моделі виникнення ГПН на тлі ГЗВАП у недоношених дітей використано метод бінарної логістичної регресії. Аналіз даних і побудову логіт-моделі виконано за допомогою пакету статистичних програм IBM SPSS Statistics 23.

Результати дослідження та їх обговорення

На етапі розвідкового аналізу даних (декілька десятків параметрів клінічного і біохімічного аналізу крові та сечі, ренальної гемодинаміки, ренальної оксигенації та терапевтичних заходів на першу добу), а також клініко-анамнестичних даних виявлено, що ГПН має значущий взаємозв'язок з 14 інтервальними (табл. 1) та 9 номінальними показниками (табл. 2). У таблицях вони впорядковані за рівнем значущості розбіжностей між вибірками.

Розвідковий аналіз дав змогу окреслити медико-статистичний профіль, обтяжений ураженням нирок на 1-шу добу життя, у недоношеної дитини з ГЗВАП. Він характеризується насамперед низькою максимальною швидкістю кровотоку в магістральній ренальній та інтерлобарній артеріях, великим розміром ГЗВАП (особливо небезпечний діаметр — понад 2 мм), високим рівнем сироваткового креатиніну, низькою рШКФ, низьким концентраційним індексом креатиніну та підвищеною фракційною екскрецією натрію (між іншим, і за рахунок великого вмісту натрію в сечі), а також застосуванням ібупрофену в дозі 20 мг/кг/добу. Дещо менш окресленою була залежність між ГПН і підвищеною ФТЕК унаслідок зниження $RrSO_2$. Суттєву роль у виникненні ГПН відігравали захворювання нирок і хронічні вогнища інфекції в анамнезі матері, а також артеріальна гіпертензія під час вагітності. Але, мабуть, саме зниження швидкості кровотоку в магістральній ренальній та інтерлобарній артеріях посідало центральне місце в цій конфігурації. При цьому спостерігалася велика кількість перехресних зв'язків між потенціальними регресорами, що властиво для пасивного експерименту. Ця обставина є критично важливою стосовно продуктивності регресії, бо типовою помилкою дослідника, особливо в умовах малої навчальної вибірки, є намір долучити до моделювання побільше вхідних змінних. Це призводить до включення шуму до класифікатора, а також погіршує загальну здатність моделі оптимізувати набір

Таблиця 1

Порівняння показників у недоношених із ГЗВАП, виміряних за інтервальною шкалою, залежно від наявності ГПН, M±s (Me; Q1-Q3)

Показник на 1-шу добу життя	ГПН немає, n=17	ГПН є, n=23	p<
Максимальна швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, систола, см/с	18,48±3,014 (18,6; 16,35–20,9)	11,10±3,329 (11,3; 7,71–12)	0,001
Діаметр відкритої артеріальної протоки, мм	1,73±0,238 (1,6; 1,58–2)	2,83±0,806 (2,6; 2,2–3,5)	0,001
Креатинін крові (CR), мкмоль/л	48,7±17,61 (43; 37,5–53,5)	82,1±21,76 (78; 67–96)	0,001
Швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), мл/хв/1,73 м^2	28,08±7,103 (29,88; 22,02–32,73)	16,93±5,461 (16,85; 12,78–19,18)	0,001
Мінімальна швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, діастола, см/с	6,16±2,447 (5,6; 4,75–7,7)	2,83±2,063 (2,2; 1,1–4,15)	0,001
Фракційна екскреція натрію	3,86±2,403 (2,87; 2,16–5)	10,32±8,249 (7,84; 5,99–11,14)	0,001
Концентраційний індекс креатиніну	9,78±4,268 (9,37; 7,05–11,88)	5,62±2,038 (5,1; 4,06–6,88)	0,001
Натрій сечі, ммоль/л	43,8±18,58 (38; 36–47)	69,2±33,22 (64; 48–78)	0,001
Фракційна тканинна екстракція кисню в нирках	0,340±0,1001 (0,38; 0,23–0,43)	0,419±0,0543 (0,43; 0,39–0,46)	0,007
Ренальна оксигенація ($RrSO_2$), %	63,9±9,72 (60; 55–74)	56,1±4,5 (55; 53–58)	0,01
Максимальна швидкість кровотоку в магістральній ренальній артерії, систола, см/с	25,4±6,17 (24; 22–27,5)	20,6±5,87 (22; 16–23)	0,02
Індекс резистентності в інтерлобарній нирковій артерії	0,67±0,122 (0,67; 0,6–0,74)	0,76±0,137 (0,8; 0,65–0,83)	0,02
Білок сечі, г/л	0,05±0,069 (0,03; 0–0,07)	0,12±0,158 (0,07; 0,03–0,15)	0,04
Артеріальний тиск діастолічний, мм рт. ст.	48,2±10,25 (48; 40–56,5)	40,6±11,33 (38; 34–45)	0,03

Примітка. При порівнянні вибірок застосовано критерій Манна—Вітні.

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

Таблиця 2

Категоріальні показники, задіяні в моделюванні, залежно від наявності ГПН, n (P)

Показник	ГПН немає, n=17	ГПН є, n=23	p<	OR (95% CI)
Розмір відкритої АП на 1-шу добу понад 2 мм	2 (11,8%)	19 (82,6%)	0,001	35,6 (5,73–221,50)
Ібупрофенотерапія в дозі 20 мг/кг на 1-шу добу	3 (17,6%)	16 (69,6%)	0,002	10,7 (2,31–49,31)
Ібупрофенотерапія на 1-шу добу	10 (58,8%)	22 (95,7%)	0,006	15,4 (1,66–142,45)
Захворювання нирок в анамнезі матері	2 (11,8%)	13 (56,5%)	0,007	9,8 (1,80–52,85)
Хронічні вогнища інфекції в матері	8 (47,1%)	20 (87,0%)	0,009	7,5 (1,60–35,07)
Артеріальна гіпертензія вагітних	4 (23,5%)	15 (65,2%)	0,02	6,1 (1,49–25,00)
Некротичний ентероколіт на 1-шу добу	10 (58,8%)	21 (91,3%)	0,02	7,3 (1,29–41,98)
Загроза переривання вагітності	11 (64,7%)	22 (95,7%)	0,02	12,0 (1,28–112,42)
Застосування фуросеміду	7 (41,2%)	17 (73,9%)	0,05	4,1 (1,06–15,48)

Примітка. При порівнянні частот користувалися χ^2-критерієм або точним критерієм Фішера.

предикторів для дійового правила класифікації.

Тому завдання наступного етапу логіт-моделювання ГПН полягало у видаленні менш значущих факторів. Під час застосування рангової кореляції Спірмена виявлено, що через високу корельованість із максимальною швидкістю кровотоку в інтерлобарній артерії треба вилучити з моделі (рівень відсікання становив $\rho \geq |0{,}6|$) змінні мінімальної швидкості кровотоку в інтерлобарній артерії та розміру ГЗВАП. Далі через порогову корельованість із креатиніном крові видалили показники рШКФ, концентраційного індексу креатиніну, фракційної екскреції натрію та максимальної швидкості кровотоку в магістральній ренальній артерії. Отже, у формуванні логіт-моделі в якості потенційних регресорів задіяні 8 із 14 інтервальних (максимальна швидкість кровотокув інтерлобарній артерії, креатинін крові, натрій сечі, ФТЕК, $RrSO_2$, індекс резистентності в інтерлобарній артерії, білок сечі, діастолічний артеріальний тиск) і всі 9 категоріальних показників.

Специфіка бінарної логіт-моделі полягає в тому, що її вхідні параметри можуть приймати будь-які значення (від мінус до плюс нескінченності), тоді як залежна змінна обмежується лише двома значеннями. Отже, тепер завдання полягає у визначенні класифікатора, згідно з яким на підставі певного набору з вищезазначених предикторів обчислюється ймовірність того, що функція логістичного відгуку приймає 0 (ГПН немає) або 1 (ГПН є).

У загальному вигляді нелінійна модель бінарного вибору ГПН має такий вигляд:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(z)}},$$

де p — ймовірність 1 (ГПН є); z — лінійна комбінація регресорів, міра повного внеску всіх використаних у моделі факторів ризику.

$$z=b_0+b_1x_1+b_2x_2+\ldots+b_nx_n,$$

де e — основа натуральних логарифмів; b_0 — константа; b_1, b_2 ... b_n — коефіцієнти регресії; x_1, x_2 ... x_n — пояснювальні змінні (регресори).

Є кілька способів пошуку параметрів логістичної регресії, але на практиці найчастіше використовується метод максимальної правдоподібності. У цьому дослідженні для визначення мінімального набору регресорів і підбору коефіцієнтів застосована пряма покрокова процедура і відношення правдоподібності, у результаті чого отримана функція регресії:

$$z_1=10{,}199+4{,}985\text{xD}-0{,}77\text{xSP}$$

де D — змінна булевого типу (розмір ГЗВАП: $\leq$2 мм — 0, >2 мм — 1);

SP — максимальна швидкість кровотоку в інтерлобарній артерії (см/с).

А логіт-модель розвитку ГПН у недоношених із ГЗВАП набула вигляду:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(4{,}985\times D\ -\ 0{,}77\times SP\ +\ 10{,}199)}} \qquad (1)$$

Поріг відсікання становив 0,5 (якщо $p<0{,}5$, пацієнт належить до кластера 0, якщо $p\geq 0{,}5$ — до кластеру 1).

Коефіцієнти моделі b_i відображають розмір і вектор внеску відповідного регресора. Позитивні коефіцієнти зміщують відгук моделі на користь одиниці, негативні — на користь нуля. Початковий баланс встановлюється константою, у моделі (1) вона зсуває ймовірність у напрямі ГПН. Згідно з (1), занадто великий розмір ГЗВАП спричинює ризик ГПН — z_1 підвищується на 5,0. Водночас, збільшення максимальної швидкості кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії знижує ймовірність ГПН — прискорення на 6,5 см/с зменшує z_1 на ті самі 5,0 одиниць.

Щодо розміру внеску кожного предиктора, варто його об'єктивізувати незалежно від вимі-

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

ру шкали. Виключно з цією, суто теоретичною метою проведено стандартизацію змінних і нову покрокову процедуру логіт-регресії. Отримані параметри b_1=2,521 і b_2=-3,74 свідчать на користь того, що максимальна швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії має більший вплив (до того ж негативний) на ймовірність ГПН, ніж діаметр ГЗВАП >2 мм. Слід ще раз наголосити, що терміни «позитивний» і «негативний» у цьому випадку не описують стану дитини, а оцінюють спроможність класифікувати одиницю, тобто ГПН.

Враховуючи, що змінна D набуває лише двох значень (0 і 1), цікавим є вивчення граничного ефекту для змінної SP. Прирівнюючи z_1 нулю, ми отримуємо поріг відсікання, а корні рівняння в цій точці функції покажуть значення предикторів, коли діагноз змінюється на 1 і навпаки.

$$10{,}198+4{,}985\times D-0{,}77\times SP=0\Rightarrow 0{,}77\times SP=10{,}199+4{,}985\times D\Rightarrow$$
$$SP\approx 13{,}2 \text{ якщо } D=0;\ SP\approx 19{,}7 \text{ якщо } D=1.$$

Виходячи з цього, значення максимальної швидкості кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії ≤13,2 см/с навіть у разі діаметру ГЗВАП <2 мм призводить до ГПН, і, навпаки, максимальна швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії ≤19,8 см/с навіть при діаметрі ГЗВАП >2 мм нівелює цей ризик.

Подальша перевірка гіпотези щодо подібності спостережених і змодельованих випадків ГПН за критерієм узгодженості Хосмера—Лемешева свідчить на користь адекватності логіт-моделі (статистика χ^2=5,83; p>0,66). Порівняно з попередньою ітерацією моделювання псевдо-R^2 Нейджелкерка збільшився з 0,71 до 0,86, псевдо-R^2 Кокса і Снелла — з 0,53 до 0,64. Наведені статистики вказують на те, що подальше ускладнення моделі недоцільне.

Таблиця 3

Результати тестування логіт-моделей на навчальній вибірці

Показник інформативності логіт-моделі	Модель (1)	Модель (2)
Істинно негативний результат, n	15	15
Помилково позитивний результат, n	2	2
Помилково негативний результат, n	1	4
Істинно позитивний результат, n	22	19
Частота помилково негативних результатів, %	4,3	8,7
Частота помилково позитивних результатів, %	11,8	11,8
Позитивна діагностична цінність, %	91,7	91,3
Негативна діагностична цінність, %	93,8	88,2
Чутливість, %	95,7	91,3
Специфічність, %	88,2	88,2
Загальна точність, %	92,5	90,0

З огляду на те, що в діагностиці ГПН важливе місце посідає креатинін крові, а в процесі покрокової машинної процедури цей показник був виключений із логіт-моделі, нами визнано за доцільне змоделювати такий набір вхідних, щоб можна було в якості регресора дослідити креатинін крові. А для цього потрібно було тільки вилучити змінну максимальну швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії. Далі застосовано весь інструментарій логістичної регресії, описаний для моделі (1). У результаті машинної процедури до нової логіт-моделі увійшли дві змінні: на першому кроці — діаметр ГЗВАП >2 мм (у моделі (1) першим регресором обрано максимальну швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, на другому кроці — показник сироваткового креатиніну. Отримано такі рівняння:

$$z_2 = -8{,}488+4{,}138\times D+0{,}106\times CR$$

де D — змінна булевого типу (діаметр ГЗВАП: ≤2 мм — 0, >2 мм — 1);
CR — сироватковий креатинін (мкмоль/л).

$$p = \frac{1}{1+e^{-(4{,}138\times D + 0{,}106\times CR - 8{,}488)}} \qquad (2)$$

Вивчення моделі (2) показало, що, як і в формулі (1), при діаметрі ГЗВАП >2 мм суттєво підвищується ймовірність розвитку ГПН, z_2 зростає на 4,1, що потенційно погіршується підвищенням концентрації креатиніну у крові — кожні додаткові 20 мкмоль/л креатиніну збільшують z_2 на 2,1.

Після стандартизації змінних і поновленої процедури регресії одержано b_1=2,093 і b_2=2,766. Цікаво, що, як і в моделі (1), дещо більшу пояснювальну здатність (але тепер позитивну) має коефіцієнт при інтервальній змінній. Прирівнюючи z_2 нулю, отримуємо корні рівняння в точці відсікання функції:

$$4{,}138\times D+0{,}106\times CR-8{,}488=0\Rightarrow 0{,}106\times CR=8{,}488-4{,}138\times D$$
$$CR\approx 80{,}08 \text{ якщо } D=0;\ CR\approx 41{,}04 \text{ якщо } D=1.$$

Інакше кажучи, у разі сироваткового креатиніну ≤41,03 мкмоль/л навіть ГЗВАП >2 мм не чинить істотного ризику ГПН, тоді як рівень сироваткового креатиніну ≥80,08 мкмоль/л є критичним для стану нирок у недоношених за будь-якого розміру ГЗВАП.

За критерієм узгодженості Хосмера—Лемешева розподіли змодельованих і спостережених інцидентів ГПН подібні, тобто правило класифікації можна визнати досить ефективним (статистика χ^2 =4,45; p>0,81). Псевдо-R^2 Нейджелкерка в процесі ітерацій піднявся

Читайте нас на сайті: http://med-expert.com.ua

з 0,56 до 0,80, псевдо-R^2 Кокса і Снелла — з 0,42 до 0,60. Тобто ефективність логіт-моделі (2) досить прийнятна.

Останній етап дослідження присвячено детальнішій перевірці адекватності отриманих моделей (табл. 3). Оцінюючи результати класифікації, ми дійшли висновку, що обидві моделі досить коректно диференціюють вибірки залежно від наявності ГПН.

Дещо краще розпізнавала ГПН модель, яка користувалася показником максимальної швидкості кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, найбільша різниця стосувалася негативної діагностичної значущості (5,6%), яка оцінює частку істинно негативних випадків серед усіх негативних результатів тесту. Доволі дивно, що змінюючи в моделі показник максимальної швидкості кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії на сироватковий креатинін ми дістаємо більший відсоток помилок, пов'язаних з тим, що випадки з ГПН заносяться у кластер без ГПН. Це ще раз підкреслює велику діагностичну цінність показника максимальної швидкості кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії.

Висновки

Найбільш значущими предикторами розвитку ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП є показник максимальної швидкості кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії, діаметр ГЗВАП понад 2 мм і рівень сироваткового креатиніну на 1-шу добу життя. Чутливість моделі логістичної регресії ГПН, в якій в якості пояснювальних змінних застосовують діаметр ГЗВАП та рівень креатиніну крові, становить 91%, специфічність — 88%, загальна точність — 90%. Заміна у логіт-функції креатиніну крові на максимальну швидкість кровотоку в інтерлобарній нирковій артерії дає змогу підвищити чутливість моделі до 96%, а загальну точність — до 93%.

Джерела фінансування. Робота виконана власним коштом.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. (2012). Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? Semin Perinatol. 36 (2): 123-129. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.022.
2. Hodovanets Yu, Babintseva A, Nicorich S. (2014). Acute kidney injury in newborns: undersolved questions of diagnostics and stratification of the severity of pathology. Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine. IV. 3 (13): 89–94. doi: org/10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.16. [Годованець ЮД, Бабінцева АГ, Нікорич СІ. (2014). Гостре пошкодження нирок новонароджених: невирішені питання діагностики та стратифікації ступеня тяжкості патології. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. IV. 3 (13): 89—94]. doi: org/10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.16.
3. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S et al. (2017). Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 1 (3): 184—194. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X.
4. Majed B, Bateman DA, Uy N, Lin F. (2019). Patent ductus arteriosus is associated with acute kidney injury in the preterm infant. Pediatr Nephrol. 34 (6): 1129—1139.doi: 10.1007/s00467-019-4194-5.
5. McNeill S, Gatenby JC, McElroy S, Engelhardt B. (2011). Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. J Perinatol. 31: 51—57. 10.1038/jp.2010.71.
6. Nick TG, Campbell KM. Logistic regression. (2007). Methods Mol Biol. 404: 273—301. doi: 10.1007/978-1-59745-530-5_14.
7. Obolonskyi A, Snisar V, Surkov D, Obolonska O, Kapustina O, Dereza K. (2019). Management of patent ductus arteriosus in premature infants. Medicni perspektivi. 24 (2): 33—40. doi: org/10.26641/2307-0404.2019.2.170125A.
8. Rios DR, Bhattacharya S, Levy PT, McNamara PJ. (2018). Circulatory Insufficiency and Hypotension Related to the Ductus Arteriosus in Neonates. Front Pediatr. 6: 62. doi: 10.3389/fped.2018.00062.
9. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG et al. (2015). Neonatal Acute Kidney Injury. Pediatrics. 136 (2): e463—473. doi: 10.1542/peds.2014-3819.
10. Seo ES, Sung SI, Ahn SY, Chang YS, Park WS. (2020). Changes in Serum Creatinine Levels and Natural Evolution of Acute Kidney Injury with Conservative Management of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants at 23—26 Weeks of Gestation. J Clin Med. 9 (3): 699. doi: 10.3390/jcm9030699.
11. Shepherd JL, Noori S. (2019). What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? Congenit Heart Dis. 14 (1): 21—26. doi: 10.1111/chd.12727.
12. Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. (2015). Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. Semin Fetal Neonatal Med. 20 (3): 164—172. doi: 10.1016/j.siny.2015.03.008.
13. Velazquez DM, Reidy KJ, Sharma M, Kim M, Vega M, Havranek T. (2019). The effect of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on acute kidney injury and systemic hypertension in extremely low gestational age newborns. J Matern Fetal Neonatal Med. 32 (19): 3209—3214. doi: 10.1080/14767058.2018.1460349.
14. Yablon OS, Savrun TI, Bertsun KT, Serheta DP, Shovkoplyas NA. (2014). Modern problems of neonatal nephrology. Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine. IV. 3 (13): 45—49. doi.org/10.24061/2413—4260.IV.3.13.2014.8. [Яблонь ОС, Саврун ТІ, Берцун КТ, Сергета ДП, Шовкопляс НА. (2014). Сучасні проблеми неонатальної нефрології. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. IV. 3 (13): 45—49]. doi: org/10.24061/2413—4260.IV.3.13.2014.8.

Відомості про авторів:

Борисова Тамара Петрівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9. https://orcid.org/0000-0001-8347-4348.
Оболонська Ольга Юріївна — асистент каф. педіатрії 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», лікар-неонатолог КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9. https://orcid.org/0000-0001-9863-1828.
Худяков Олександр Євгенович — к. мед. н., доц., зав. каф. патологічної фізіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9. https://orcid.org/0000-0001-8027-9192.

Стаття надійшла до редакції 13.09.2020 р., прийнята до друку 8.12.2020 р.