

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH

УДК: 616:813-005.1-053.32:616-036.86./88-084
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.2

ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВІ КРОВОВИЛИВИ
В НЕОНАТОЛОГІЇ: ПРОГНОЗУВАННЯ
ВИНИКНЕННЯ ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

*О.М. Ковальова, В.І. Похилько,
Н.С. Артёмова, Ю.І. Чернявська,
А.В. Слюсарєва*

Українська медична стоматологічна академія
(м. Полтава, Україна)

Резюме

Вступ. Важкі внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) у дітей, що народжені передчасно, залишаються значимою проблемою неонатальних стаціонарів та відділень інтенсивної терапії всього світу. Частота розвитку ВШК III – IV ступеню серед дітей з гестаційним віком менше 32 тижні становить 25 %, рівень смертності серед передчасно народжених малюків з ВШК IV ст. – до 60%. Попередні дослідження свідчать про сталі показники летальності новонароджених з важкими ВШК в Полтавській області упродовж 2009-2017 рр., вони залишаються досить високими як серед дітей з масою тіла при народженні <1000 г, так і серед дітей з вагою 1000-1499 г та значно вищими за показники розвинених країн світу. Незважаючи на чисельну кількість багатогранних клінічних досліджень, присвячених проблемі внутрішньошлуночкового крововиливу, досі залишаються не зрозумілими та дискусійними причини, фактори ризику, а також прогнозування летальних випадків у дітей, що народжені передчасно, з наявними ВШК важких ступенів.

Мета роботи: визначити достовірні фактори ризику виникнення летального випадку серед передчасно народжених немовлят з ВШК та розробити прогностичну модель летальних випадків у передчасно народжених дітей з важкими ВШК.

Матеріали та методи виконання. Проведено мультицентрове дослідження, в яке включено дітей з III та IV ступінь ВШК за класифікацією Papile під час нейросонографічного дослідження, проведеного до 3 доби життя. Група дослідження становила 76 передчасно народжених дітей: 40 немовлят (маса тіла при народженні $903,72 \pm 56,61$ г; ГВ $26,15 \pm 0,34$ тижні), які померли, та 36 немовлят (маса тіла $1187,3 \pm 58,0$ г, ГВ $28,09 \pm 0,37$ тижні), які вижили. Проведено визначення факторів ризику, які достовірно асоціюються з розвитком летальних випадків у новонароджених з ВШК. Для ідентифікації факторів, що достовірно асоціюються з розвитком ВШК у передчасно народжених, проведено простий логістичний регресійний аналіз, отримані дані стали ґрунтовним інструментом для розроблення прогностичної моделі з використанням множинного логістичного аналізу та подальшим оцінюванням операційних характеристик за допомогою пакету прикладних програм STATA 11.0.

Результати дослідження. Передчасно народжені діти з ВШК, перебіг захворювання у яких завершився летальним випадком, мали значно менший гестаційний вік ($p=0,001$) та масу тіла при народженні ($p=0,003$), ніж передчасно народжені, які вижили. При проведенні простого регресійного аналізу виявлена наявність асоціацій між виникненням летального випадку та ГВ (ВШ=0,66; $p=0,01$); інтубацією трахеї (ВШ 0,4; $p=0,055$); введенням сурфактанту у пологовій залі (ВШ 0,16; $p=0,025$); сепсисом (ВШ 3,2; $p=0,027$), важким РДС (ВШ 8,1; $p=0,001$), набутим інфікуванням, про що свідчить зв'язок з рівнем СРБ (ВШ 2,45; $p=0,072$), кількістю лейкоцитів (ВШ 1,1; $p=0,01$) та тромбоцитів (ВШ 0,99; $p=0,007$) на 6 добу життя.

Побудована прогностична модель розвитку летальних випадків, у яку включено наступні змінні: інтубацію під час реанімації, важкий РДС, кількість лейкоцитів ($\times 10^9/\text{л}$) та тромбоцитів ($\times 10^9/\text{л}$) на 6 добу життя, має чутливість – 71,4 %, специфічність – 100,0 %, позитивне предиктивне значення – 100 %, негативне предиктивне значення – 76 % та площу під ROC-кривою – 0,9373.

Висновки. Прогностична модель розвитку летальних наслідків у новонароджених з ВШК, яка включає: інтубацію під час проведення реанімаційних заходів ($\beta=-4,16$), наявність у дитини важкого РДС ($\beta=4,4$), рівень тромбоцитів ($\beta=-0,02$) та рівень лейкоцитів ($\beta=0,11$) на 6 добу після народження має високі операційні характеристики, що дозволяє рекомендувати до використання дану модель в практичній неонатології.

Ключові слова: внутрішньошлуночкові крововиливи; передчасно народжена дитина; летальність; прогнозування летальних випадків

Вступ

Внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) є одним з основних ускладнень у передчасно народжених дітей, які становлять значну проблему в неонатальних стаціонарах у всьому світі. Протягом останніх п'яти років проведено декілька досліджень, які повідомили

про сталу частоту виникнення даної патології у всьому світі, що становила від 20 до 40 % в різних країнах [1]. Не дивлячись на те, що деякі клініки повідомляють про зменшення частоти за рахунок вдосконалення алгоритмів виходжування та лікувального супроводу передчасно народжених дітей [7,8], ВШК залишаються однією з

головних причин виникнення летальних випадків у передчасно народжених дітей в неонатальному стаціонарі. Оприлюднені нами попередні дослідження свідчать, що тільки в Полтавській області протягом останнього десятиріччя на тлі стабільно високих показників захворюваності на ВШК тяжкого ступеню серед дітей з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні середній показник летальності при даній патології становив 46,0%, та 63,2% відповідно [9, 10].

Безсумнівно, великі перинатальні клініки, які мають багаторічний досвід виходжування передчасно народжених дітей, звітують про значно нижчу частоту розвитку ВШК [7,11] та частоту виникнення летальних випадків від зазначеної патології [6, 13]. Так, наприклад, перинатальне відділення в Ульме (Німеччина) звітує про низький рівень частоти виникнення летальних випадків - 1,44% [14].

Практикуючим лікарям важливо розуміти причини збільшення показників летальності та визначити фактори, які будуть мати безпосередній вплив на погіршення прогнозу передчасно народжених малюків з ВШК з метою прогнозування виникнення фатального фіналу та розуміння патогенетичних інструментів впливу для предикції летальних випадків, проте на сьогодні існує тільки невелика кількість досліджень відносно причин та характеру уражень нервової системи. Добре відомо, що показники летальності залежать від гестаційного віку, проте наявна обмежена кількість досліджень, які б пояснювали причини збільшення цього показника [5-7].

З огляду на те, що наразі в Україні проводяться поодинокі дослідження, які мають на меті вивчення несприятливих наслідків важких ВШК та зниження їх частоти у передчасно народжених дітей, спираючись на досвід інших авторів [12,13], необхідно прийняти рішення відносно впровадження ініціативи щодо зниження частоти виникнення летальних випадків у передчасно народжених дітей з ВШК тяжкого ступеню.

Мета і завдання дослідження: визначити достовірні фактори ризику збільшення показника летальності серед передчасно народжених немовлят з ВШК та розробити модель прогнозування виникнення летальних випадків у передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи

Проведено мультицентрове дослідження, в яке

включено 76 передчасно народжених дітей (хлопчиків – 40 [52,6%], дівчаток 36 [47,4%]), які лікувалися в акушерських та дитячих лікувальних установах Полтавської області упродовж 2013-2017 рр. Критеріями відбору дітей до групи дослідження стали: гестаційний вік менше 34 тижнів, маса тіла при народженні менша 2000 г. Фактори виключення: наявність вроджених аномалій розвитку, маса новонародженого більше 1500 г при народженні, підтверджена TORCH-інфекція, діти з двійнею, одна дитина з яких померла. Для ідентифікації факторів ризику, які достовірно асоціюються з розвитком летальних наслідків у передчасно народжених немовлят з важкими ВШК, було сформовано дві групи. У першу увійшли діти з важкими ВШК, які вижили (n=36), у другу групу – діти, які померли (n=40). Діагностували наявність ВШК шляхом проведення новонародженим нейросонографії.

Для ідентифікації достовірних факторів ризику використовували покровий логістичний регресійний аналіз. На першому етапі встановлено фактори ризику, які з достовірністю $p < 0,1$ асоціювалися з летальними наслідками. На наступному етапі поступово виключено фактори ризику, які при множинному логістичному регресійному аналізі не асоціювалися з летальними наслідками у передчасно народжених дітей з важкими ВШК ($p > 0,05$). Для кожного з потенційних факторів ризику визначено відношення шансів 95% довірчий інтервал (ВШ; 95% ДІ). Після ідентифікації достовірних факторів ризику розроблена прогностична модель за допомогою множинного логістичного аналізу з подальшим оцінюванням операційних характеристик зазначених моделей та виявлення з них моделі з найбільшим коефіцієнтом С (площею над ROC кривою) за допомогою пакету прикладних програм STATA 11.0. Аналіз операційних характеристик прогностичної моделі включав: розрахунки чутливості, специфічності, позитивного предиктивного значення, негативного предиктивного значення та побудови ROC-кривої з розрахунками площі над нею.

Результати та їх обговорення

Вивчення демографічних характеристик дітей в досліджуваних групах показало, що гестаційний вік та маса тіла при народженні у дітей, які померли, є значно нижчими, ніж у новонароджених, які вижили (табл. 1).

Таблиця 1

Демографічні характеристики новонароджених дітей обстежених груп

Показники	Перша група (n=36)	Друга група (n=40)	p	ВШ (95% ДІ)	p
Гестаційний вік (тижн.); M±m	28,09±0,37	26,15±0,34	0,0003	0,66 (0,51-0,85)	0,001
Маса тіла (г); M±m	1187,3±58,6	903,72±56,61	0,0009	1,0 (0,996-1,0)	0,003
Центиль (од); M±m	52,59±3,78	46,82±3,95	0,299	0,99 (0,97-1,01)	0,296
Стать жіноча; n (%)	17 (47,2)	19 (47,5)	0,981	1,01(0,41-2,49)	0,981

Аналізуючи термін виникнення летального випадку в досліджуваній групі виявлено, що медіана доби ВШК-індукованої смерті передчасно народжених дітей становила 11-ту постнатальну добу, що є свідченням того, що у передчасно народжених дітей важкий ступінь ВШК є

захворюванням, яке значно погіршує їх стан у ранньому неонатальному періоді та є причиною смерті [2,15]. Тому нами були розглянуті фактори, які б могли погіршити прогноз перебігу ВШК в ранньому неонатальному періоді, призводячи до смерті новонародженого (табл. 2).

Таблиця 2

Асоціації між материнськими, акушерськими, антенатальними чинниками та виникненням летальних випадків у передчасно народжених дітей з ВШК III – IV ст.

Фактори ризику (так, ні)	Перша група (n=36)	Друга група (n=40)	p	ВШ (95% ДІ)	p
Материнські стани та акушерський анамнез:					
Захворювання серцево-судинної системи, n (%)	1 (2,78)	4 (10,0)	0,205	3,89 (0,41-36,54)	0,235
Захворювання нирок; n (%)	1 (2,78)	3 (7,50)	0,357	2,84 (0,28-28,59)	0,376
Метаболічний синдром; n (%)	3 (8,3)	2 (5,0)	0,460	0,44 (0,007-8,81)	0,495
Ускладнення під час вагітності:					
Бактеріурія; n (%)	7 (19,44)	3 (7,50)	0,124	0,33 (0,08-1,14)	0,137
Акушерський гіпертензійний синдром; n (%)	11 (30,5)	14 (35)	0,334	1,2 (0,42 – 3,59)	0,680
Анемія; n (%)	7 (19,44)	7 (17,50)	0,827	0,88 (0,28-2,80)	0,827
Плацентарна недостатність; n (%)	5 (13,89)	5 (12,5)	0,858	0,89 (0,23-3,35)	0,858
Хоріоамніоніт; n (%)	4 (11,11)	3 (7,50)	0,587	0,65 (0,14- 3,12)	0,589
Інтранатальні фактори					
Відшарування плаценти	4 (11,11)	1 (2,50)	0,131	0,21 (0,02-1,93)	0,166
Прееклампсія	1 (2,78)	1 (2,50)	0,940	0,9 (0,05-14,89)	0,940
Дистрес плода	3 (8,33)	1 (2,50)	0,255	0,28 (0,03-2,84)	0,283
Кровотеча у матері	9 (25,0)	3 (7,50)	0,037	0,24 (0,06-0,98)	0,047
Стрімкі пологи	7 (19,44)	14 (35,0)	0,130	2,23 (0,78-6,38)	0,134
Безводний проміжок менше 24 год.	1 (2,78)	2 (5,0)	0,619	1,84 (0,16-21,22)	0,624
Кесарів розтин	22 (70,97)	17 (47,22)	0,042	0,36 (0,13-1,00)	0,052

При вивченні факторів материнського анамнезу щодо виникнення летальних випадків у передчасно народженої дитини з ВШК, нами не виявлено жодного фактора, який би погіршував прогноз перебігу даної патології (табл. 2).

Аналіз клінічного стану новонародженого одразу після пологів засвідчив відсутність відмінностей в оцінці за шкалою Апгар на 1-й та 5-й

хвилинах (табл. 3). Застосування заходів первинної реанімації з однаковою частотою потребували діти з обох досліджуваних груп. Проте дітям, які померли, достовірно частіше, ніж дітям, які вижили, проводилась інтубація трахеї та введення фізіологічного розчину хлориду натрію. Також дітям, які вижили, достовірно частіше вводились сурфактант-замісні препарати у пологовій залі.

Таблиця 3

Оцінка стану дитини при народженні та в ранньому неонатальному періоді

Фактори ризику	Перша група (n=36)	Друга група (n=40)	p	ВШ (95% ДІ)	p
Оцінка за шкалою Апгар (бали); M±m:					
1 хвилина	4,27±0,29	3,9 ±0,29	0,465	0,9 (0,68 – 1,19)	0,459
5 хвилина	5,7±0,22	5,59±0,20	0,735	0,9 (0,64 – 1,37)	0,731
Обсяг реанімаційних заходів, n (%):					
ШВЛ	29 (80,56)	31 (77,50)	0,744	0,83 (0,27 – 2,52)	0,744
Інтубація трахеї	25 (69,44)	19 (47,50)	0,053	0,4(0,16 – 1,02)	0,055
Масаж серця	3 (8,33)	3 (7,50)	0,893	0,89 (0,17 – 4,73)	0,893
Адреналін	2 (5,56)	2 (5,00)	0,914	0,9 (0,12 – 6,70)	0,914
0,9 % розчин NaCl	11 (30,56)	5 (12,5)	0,054	0,32 (0,10 – 1,05)	0,061
Сурфактант у пологовій залі	9 (25,0)	2 (5,0)	0,013	0,16 (0,03 – 0,79)	0,025
Коморбідні захворювання передчасно народжених, n (%):					
РДС I ст.	8 (26,67)	1 (3,13)	0,009	0,09 (0,01 – 0,76)	0,027
РДС II ст.	9 (30,0)	3 (9,38)	0,04	0,24 (0,06 – 1,00)	0,05
РДС III-IV ст.	12 (40,0)	27 (84,38)	0	8,1 (2,44 – 26,94)	0,001
Сепсис	9 (27,27)	18 (54,55)	0,024	3,2 (1,14 – 8,94)	0,027
НЕК	2 (5,56)	4 (10,0)	0,473	1,89 (0,32 – 10,99)	0,479
Анемія на 1-шу добу	6 (16,67)	3 (7,50)	0,217	0,41(0,09 – 1,76)	0,228
Кесарів розтин	22 (70,97)	17 (47,22)	0,042	0,36 (0,13-1,00)	0,052

Виявлено, що поєднання ВШК важкого ступеня з РДС III - IV ступеня у немовлят значно збільшує їх шанси померти (табл. 3). На нашу думку, це пояснюється використанням жорстких параметрів ШВЛ внаслідок зниження комплаенса легень у передчасно народжених дітей та гіпоксії, що в подальшому призводить до звуження судин зародкового матриксу та пошкодження їх стінок. Також нами виявлено достовірні асоціації між поєднанням у дитини важких ВШК та сепсису, що втричі збільшує ризик летального випадку у дітей (ВШ 3,2; $p=0,027$). Аналогічні дані наводять й інші вчені [16,17].

Для проведення покровоного множинного ло-

гістичного аналізу нами визначені фактори ризику, які достовірно асоціювались з розвитком летальних випадків при простому регресійному аналізі (малий ГВ та маса тіла при народженні, проведення реанімаційних заходів, а саме, інтубації трахеї та введення фізіологічного розчину хлориду натрію, наявність супутньої патології – важкого РДС, сепсису, а також біомаркери, що свідчать про наявність у дитини набутої інфекції). Виявлено, що розвиток летальних випадків достовірно асоціюється з інтубацією під час реанімаційних заходів одразу після народження, наявністю у дитини РДС важкого ступеня, кількістю лейкоцитів та кількістю тромбоцитів на 6-ту добу життя (табл. 4).

Таблиця 4

Асоціації між летальними випадками та загальними запальними біомаркерами у передчасно народжених дітей при простому регресійному логістичному аналізі, $M \pm m$

Фактори ризику	Перша група (n=36)	Друга група (n=40)	p	ВШ (95% ДІ)	p
1 доба					
1 хвилина	4,27±0,29	3,9 ±0,29	0,465	0,9 (0,68 – 1,19)	0,459
5 хвилина	5,7±0,22	5,59±0,20	0,735	0,9 (0,64 – 1,37)	0,731
Обсяг реанімаційних заходів, n (%):					
Лейкоцити (10^9 /л); $M \pm m$	16,7±1,75	16,5±2,64	0,937	1,0 (0,96-1,04)	0,935
Паличкоядерні нейтрофіли (%); $M \pm m$	8,2±1,33	10,5±1,11	0,199	1,05 (0,97-1,14)	0,206
Тромбоцити (10^9 /л); $M \pm m$	207,8±12,2	176,6±16,0	0,128	0,99 (0,99 - 1,0)	0,135
6 доба					
Лейкоцити (10^9 /л); $M \pm m$	13,8±1,55	23,6±2,72	0,004	1,1(1,02-1,18)	0,01
Паличкоядерні нейтрофіли (%); $M \pm m$	5,8±0,86	9,7±1,07	0,009	1,22(1,04-1,43)	0,017
Тромбоцити (10^9 /л); $M \pm m$	249,7±19,93	167,3±15,29	0,002	0,99(0,98 - 1,0)	0,007
СРБ ≥ 6 мг/л; n (%)	9 (25,0)	18 (45,0)	0,069	2,45(0,92-6,53)	0,072
НЕК	2 (5,56)	4 (10,0)	0,473	1,89 (0,32 – 10,99)	0,479
Анемія на 1-шу добу	6 (16,67)	3 (7,50)	0,217	0,41(0,09 – 1,76)	0,228
Кесарів розтин	22 (70,97)	17 (47,22)	0,042	0,36 (0,13-1,00)	0,052

Таким чином, для розроблення прогностичної моделі незалежною перемінною було визначено летальний випадок, а залежними – вище вказані дихотомічні та постійні змінні. Таким чином, в остаточній прогностичній моделі, в якій усі фактори ризику є достовірними, залишились такі змінні, як інтубація під час проведення реанімаційних заходів, наявність у дитини важкого РДС, рівень тромбоцитів та рівень лейкоцитів (табл. 4).

Аналіз операційних характеристик прогностичної моделі розвитку летальних наслідків, що включають різну кількість факторів ризику, показав, що зі збільшенням факторів ризику підвищуються її характеристики (табл. 5).

Як свідчать представлені дані, операційні характеристики прогностичної моделі розвитку летальних випадків, яка містить 4 фактори ризику, є досить високими, зокрема, площа під ROC кривою - 0,9373. Аналізуючи такі характеристики новонароджених в групі дослідження, як ГВ і маса тіла при народженні, ми припускаємо, що незрілість є одним з основних чинників, які впливають на результат, що підтверджується дослідженням неонатологів Нового Південного Уельса та Австралій-

ської території [18]. Аналогічні результати простежуються в дослідженнях інших неонатологів, які вказали, що незрілість систем органів є основною причиною смертей передчасно народжених дітей з низькою масою тіла при народженні [5, 19]. Згідно літературних даних, наявність асфіксії при народженні підвищує шанси геморагічного пошкодження центральної нервової системи [5, 20, 21], однак наше дослідження не виявило достовірної різниці в оцінці за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилинах між групою дітей, які померли, та групою дітей, які вижили.

Респіраторний дистрес з подальшим розвитком хвороби гіалінових мембран у дітей з низькою масою тіла при народженні та пневмотораксу часто є супутньою патологією ВШК. Це пояснюється зниженням комплаенса легень у передчасно народжених і використанням жорстких параметрів ШВЛ, що в подальшому призводить до звуження судин гермінального матриксу та пошкодження стінок судин головного мозку. У нашому дослідженні наявність у немовляти РДС важкого ступеня достовірно збільшує його шанси померти (ВШ 8,1; $p=0,001$).

Таблиця 5

Прогностична модель розвитку летальних випадків у передчасно народжених дітей з важкими ВШК та її операційні характеристики

Прогностичні змінні		β	m	ВШ (95% ДІ)	p
Інтубація під час реанімації (так, ні)		-4,16	2,04	-8,17-0,15	0,042
РДС важкий (так, ні)		4,4	2,07	0,34-8,46	0,034
Лейкоцити на 6 добу життя, (x109)		0,11	0,05	0,01-0,22	0,024
Тромбоцити на 6 добу життя, (x109)		-0,02	0,008	-0,03-0,0003	0,046
_cons		1,52	2,29	-2,95-5,99	0,050
Операційні характеристики					
Показники	Кількість прогностичних змінних				<p>Площа під ROC кривою – 0,9237</p>
	1	2	3	4	
Чутливість (%)	0,0	38,7	57,1	71,4	
Специфічність (%)	100,0	93,3	95,0	100,0	
Позитивне предиктивне значення (%)	0,0	85,7	92,3	100,0	
Негативне предиктивне значення (%)	47,8	59,6	67,9	76,0	

Висновки

Прогностична модель розвитку летальних випадків у новонароджених з ВШК, яка включає: інтубацію під час проведення реанімаційних заходів ($\beta=-4,16$), наявність у дитини важкого РДС ($\beta=4,4$), рівень тромбоцитів ($\beta=-0,02$) та рівень лейкоцитів ($\beta=0,11$) на 6 добу життя, має чутливість – 71,43 %, специфічність – 100,0 %, позитивне предиктивне значення – 100 %, негативне предиктивне значення – 76 % та площу під ROC-кривою – 0,9237.

Перспективи подальших досліджень

Наше дослідження виявило зв'язок летальних випадків з сепсисом тільки при проведенні про-

стого регресійного аналізу, а також з набутим інфікуванням при множинному регресійному аналізі, проте, для остаточного висновку щодо ролі інфікування у виникненні летальних випадків у передчасно народжених дітей з важкими ВШК необхідне проведення подальших досліджень на більшій когорті пацієнтів.

Конфлікт інтересів: Автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Фінансова підтримка: Автори не зазначили будь-якої грантової підтримки при виконанні досліджень.

Література

- Adegoke SA, Olugbemiga AO, Bankole KP, Tinuade OA. Intraventricular hemorrhage in newborns weighing <1500g: Epidemiology and short-term clinical outcome in a resource-poor setting. Ann Trop Med Public Health [Internet]. 2014[cited 2019 Feb 2];7(1):48-54. Available from: <http://www.atmph.org/article.asp?issn=1755-6783;year=2014;volume=7;issue=1;spage=48;epage=54;aulast=Adegoke>
- Ahn SY, Shim SY, Sung IK. Intraventricular Hemorrhage and Post Hemorrhagic Hydrocephalus among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. J Korean Med Sci [Internet]. 2015[cited 2019 Feb 2];30(1):52-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641064/> doi: 10.3346/jkms.2015.30.S1.S52
- Mulindwa MJ, Sinyangwe S, Chomba E. The Prevalence of Intraventricular Haemorrhage and Associated Risk Factors in Preterm Neonates in the Neonatal Intensive Care Unit at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia. Med J Zambia. 2014;39(1):16-21.
- Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD. Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(29-30):489-96. doi: 10.3238/arztebl.2013.0489.
- Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. Childs Nerv Syst. 2016;32(8):1399-404. doi: 10.1007/s00381-016-3127-x.
- Han RH, McKinnon A, CreveCoer TS, Baksh BS, Mathur AM, Smyser CD, et al. Predictors of mortality for preterm infants with intraventricular hemorrhage: a population-based study. Child's Nerv Syst. 2018;34(11):2203-13. doi: 10.1007/s00381-018-3897-4.
- Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. BMC Pediatr. 2017;17(1):59. doi:10.1186/s12887-017-0810-3.
- Patel RM, Kandfer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011. New Engl J Med. 2015;372(4):331-40. doi: 10.1056/NEJMoa1403489.
- Артёмова НС. Епідеміологія внутрішньошлуночкових крововиливів у передчасно народжених дітей, що народились в Полтавській області протягом 2006-2014 рр. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».

2015(3-1):62-7.

10. Калюжка ЕА, Артемова НС, Гасюк НИ, Цвиренко СН, Похилько ВИ. Динамика частоты интравентрикулярных кровоизлияний и их исходов среди преждевременно рожденных детей Полтавской области за 2007-2016 гг. In: National scientific and practical conference with international participation Organizational and legal optimization bases of the healthcare system in Ukraine and abroad in modern conditions; 2017 May 25-26; Poltava, Ukraine. Wiadomosci Lekarskie. 2017;70(3 Cz I):493-8.

11. Bolisetty S, Legge N, Bajuk B, Lui K. Preterm infant outcomes in New South Wales and the Australian Capital Territory. J Paediatr Child Health. 2015;51(7):713-21. doi: 10.1111/jpc.12848.

12. Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD. Prospective Risk Factor Monitoring Reduces Intracranial Hemorrhage Rates in Preterm Infants. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(29-30):489-96. doi: 10.3238/arztebl.2013.0489.

13. Vogtmann C, Koch R, Gmyrek D, Kaiser A, Friedrich A. Risk-adjusted intraventricular hemorrhage rates in very premature infants: towards quality assurance between neonatal units. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(31-32):527-33. doi: 10.3238/arztebl.2012.0527.

14. Pohlandt F, Artlich A, Freihorst A, Radlow U, Schädel G, Schneider A, et al. Regionalisation of preterm births in county districts? Yes we can! Z Geburtshilfe Neonatol. 2009;213(4):135-7. doi: 10.1055/s-0029-1233451.

15. Radic JA, Vincer M, McNeely PD. Temporal trends of intraventricular hemorrhage of prematurity in Nova Scotia from 1993 to 2012. J Neurosurg Pediatr. 2015;15(6):573-9. doi: 10.3171/2014.11.PEDS14363.

16. Szpecht D, Wiak K, Braszak A, Szymankiewicz M, Gadzinowski J, Lawid J. Role of selected cytokines in the etiopathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm newborns. Childs Nerv Syst. 2016;32(11): 2097-103. doi: 10.1007/s00381-016-3217-9.

17. Sood BG, Shankaran S, Schelonka RL, Saha S, Benjamin DK Jr, Sánchez PJ, et al. Cytokine Profiles of Preterm Neonates with Fungal and Bacterial Sepsis. Pediatr Res. 2012;72(2):212-20. doi: 10.1038/pr.2012.56.

18. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. Pediatrics. 2014;133(1):55-62. doi: 10.1542/peds.2013-0372.

19. Khalessi N, Farahani Z, Shariat M, Rezaeizadeh G. Risk Factors of Intracranial Hemorrhage in Premature Neonates. Acta Med Iran. 2014;52(9):687-9.

20. Kong XY, Xu FD, Wu R, Wu H, Ju R, Zhao XL, et al. Neonatal mortality and morbidity among infants between 24 to 31 complete weeks: a multicenter survey in China from 2013 to 2014. BMC Pediatr. 2016;16(1):174. doi: 10.1186/s12887-016-0716-5.

ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

*Е.Н. Ковалева, В.И. Похилько, Н.С. Артемова,
Ю.И. Чернявская, А.В. Слюсарева*

Украинская медицинская
стоматологическая академия
(г. Полтава, Украина)

Резюме

Введение. Тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) у детей, рожденных преждевременно, остаются значимой проблемой неонатальных стационаров и отделений интенсивной терапии всего мира. Частота развития ВЖК III - IV степени у детей с гестационным возрастом менее 32 недель составляет 25%, уровень смертности среди преждевременно рожденных детей с ВЖК IV ст. - до 60%. Предыдущие исследования свидетельствуют о стабильных показателях летальности в когорте новорожденных с тяжелыми ВЖК в Полтавской области на протяжении 2009-2017 гг., они остаются достаточно высокими как у детей, рожденных с весом <1000 г., так и среди детей с весом 1000 - 1499 г., и значительно выше показателей развитых стран мира. Несмотря на множество различных клинических исследований, посвященных проблеме внутрижелудочковых кровоизлияний, до сих пор остаются непонятными и дискуссионными причины развития, факторы риска, а также прогнозирование летальных случаев у детей, рожденных преждевременно с имеющимся тяжелыми ВЖК.

Цель работы: определить достоверные факторы риска возникновения летального исхода среди недоношенных младенцев с ВЖК и разработать прогностическую модель летальных случаев у недоношенных детей с тяжелыми ВЖК.

Материалы и методы. Проведено мультицентровое исследование, которое включало группу детей с III и IV степенью ВЖК по классификации Papile, ди-

INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES IN NEONATOLOGY: PREDICTION OF THE LETHAL CASES IN PREMATURE INFANTS

*O.M. Kovalova, V.I. Pokhylko, N.S. Artyomova,
Yu.I. Cherniavska, A.V. Slyusareva*

Ukrainian Medical Stomatological Academy of the
Ministry of Health of Ukraine
(Poltava, Ukraine)

Summary

Introduction. Severe intraventricular hemorrhages (IVH) in children born prematurely remain a significant problem of neonatal hospitals and intensive care units throughout the world. The incidence of GIII - IV degree in children with gestational age less than 32 weeks is 25%, the mortality rate among prematurely born children with IVH IV Art. - up to 60%. Previous studies indicate stable mortality rates in a cohort of newborns with severe IVH in the Poltava region during 2009–2017, they remain quite high in both children born with a weight <1000 and among children weighing 1000–1499. g., and significantly higher than in the developed countries of the world. Despite many different clinical studies on the problem of intraventricular hemorrhage, the causes of development, risk factors, as well as prediction of fatal cases in children born prematurely with existing severe IVH remain unclear and debatable.

The aim of this work: was to determine the reliable risk factors for the occurrence of lethal cases among premature infants with IVHs and to develop a predictive model of lethal events in premature infants with severe IVH.

Materials and methods. A multicentre study was conducted, which included children with III and IV grade of IVHs by Papile classification, the grade of IVHswas established during sonography up to 3 days of life. The study group consisted of 76 premature infants: 40 infants (body weight at birth 903,72 ± 56,61 g, GA 26,15 ± 0,34 weeks) who died, and 36 infants (body weight 1187,3 ± 58,0 g, GA 28.09 ± 0,37 weeks)

агностированного нейросонографическим исследованием, проведенного до 3 суток жизни. Группа исследования составила 76 преждевременно рожденных детей: 40 новорожденных (вес при рождении $903,72 \pm 56,61$ г; ГВ $26,15 \pm 0,34$ недели), которые умерли, и 36 младенцев (вес $1187,3 \pm 58,0$ г; ГВ $28,09 \pm 0,37$ недели), которые выжили. Определены факторы риска, которые достоверно ассоциируются с развитием летальных исходов у новорожденных с ВЖК. Для идентификации факторов, достоверно ассоциирующихся с развитием летального исхода, проведен простой логистический регрессионный анализ, полученные данные стали основанием для разработки прогностической модели с использованием множественного логистического анализа и последующей оценкой операционных характеристик с помощью пакета прикладных программ STATA 11.0.

Результаты исследования. Выявлено, что у преждевременно рожденных детей с ВЖК, течение заболевания у которых завершилось летальным исходом, значительно меньший гестационный возраст ($p=0,001$) и масса тела при рождении ($p=0,003$), чем у преждевременно рожденных детей, которые выжили. При проведении простого регрессионного анализа выявлены ассоциации между возникновением летального исхода и ГВ (ОШ=0,66; $p=0,01$) интубацией трахеи (ОШ 0,4; $p=0,055$) введением сурфактанта в родильном зале (ОШ 0,16; $p=0,025$) сепсисом (ОШ 3,2; $p=0,027$), тяжелым РДС (ОШ 8,1; $p=0,001$), врожденной инфекцией, о чем свидетельствует связь с уровнем СРП (ОШ 2,45; $p=0,072$), количеством лейкоцитов (ОШ 1,1; $p=0,01$) и тромбоцитов (ОШ 0,99; $p=0,007$) на 6 сутки жизни.

Построена прогностическая модель развития летальных исходов, в которую включены следующие переменные: интубация при первичной реанимации, тяжелый РДС, количество лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) на 6 сутки жизни, имеет чувствительность - 71,4%, специфичность - 100,0%, положительное предиктивное значение - 100%, отрицательное предиктивное значение - 76% и площадь под ROC-кривой - 0,9373.

Выводы. Прогностическая модель развития летальных исходов у новорожденных с ВЖК, которая включает: интубацию при проведении реанимационных мероприятий ($\beta=-4,16$), наличие у ребенка тяжелого РДС ($\beta=4,4$), уровень тромбоцитов ($\beta=-0,02$) и уровень лейкоцитов ($\beta=0,11$) на 6 сутки после рождения имеет высокие операционные характеристики и позволяет рекомендовать к использованию указанную модель в практической неонатологии.

who survived. The definition of risk factors, which are reliably associated with the development of lethal cases in newborns with IVHs, has been carried out. The simple logistic regression analysis was carried out to identify factors that are reliably associated with the development of IVHs in premature infants, these obtained data became a sound tool for inventing a predictive model using multiple logistic analysis and further evaluation of operational characteristics using the STATA 11.0 application package.

Research results. Premature infants with IVHs, whose disease courses ended in lethal cases, had significantly less gestational age ($p = 0,001$) and body weight at birth ($p = 0,003$) than premature survivors. Due to the simple regression analysis, there were found associations between the occurrence of the lethal case and GA (OR = 0,66; $p = 0,01$); tracheal intubation (OR 0.4; $p = 0,055$); introduction of surfactant in the delivery room (OR = 0.16; $p = 0,025$); sepsis (OR 3,2; $p = 0,027$), severe RDS (OR 8,1; $p = 0,001$), infection (level of CRP) (OR 2.45; $p = 0,072$), number of WBC (OR 1,1; $p = 0,01$) and platelets (OR 0,99; $p = 0,007$) on the 6th day of life.

The prognostic model of the development of lethal cases was developed, which included the following variables: intubation during resuscitation, severe RDS, number of WBC ($\times 10^9 / \text{l}$) and platelets ($\times 10^9 / \text{l}$) on the 6th day of life, sensitivity - 71,4 %, specificity - 100,0 %, positive predictive value is 100 %, negative predictive value is 76 % and area under the ROC curve is 0,9373.

Conclusions. The prognostic model for the development of lethal events in newborns with IVHs, which includes: intubation during resuscitation ($\beta = -4,16$), presence of severe RDS ($\beta = 4,4$), platelets count ($\beta = -0,02$) and the level of WBC ($\beta = 0,11$) on the 6th day after birth has high operational characteristics.

Conclusions. Prognostic model of development of deaths in newborns with IVH, which includes: intubation during resuscitation ($\beta=-4.16$), the presence of severe RDS ($\beta=4.4$), platelet count ($\beta=-0.02$) and the level of leukocytes ($\beta=0.11$) on day 6 after birth has high operational characteristics and may be recommended the use of this model in in neonatology practical.

Key words: intraventricular hemorrhage; premature baby; mortality; prediction of fatal cases/

Контактна інформація:

Ковальова Олена Михайлівна – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна.

Контактна адреса: вул. Уютна, буд.28, кв.54, м. Полтава, 36038, Україна.

Контактний телефон: +380505786436

e-mail: slcogor@yandex.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2458-6865>

Researcher ID: H-6559-2017

Контактная информация:

Ковалева Елена Михайловна - д.м.н., профессор, профессор кафедры педиатрии №1 с пропедевтикой и неонатологией ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина.

Контактный адрес: ул. Уютная, д.28, кв.54., г. Полтава, 36038, Украина.

Контактный телефон: +380505786436

e-mail: slcogor@yandex.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2458-6865>

Researcher ID H-6559-2017

Contact Information:

Kovaleva Olena - MD, Professor, Professor of Pediatrics Department №1 with Propaedeutics and Neonatology of the Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine.

Contact address: Uytnaya str., 28, sq. 54, Poltava, 36038, Ukraine.

Contact phone: +380505786436

e-mail: slcogor@yandex.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2458-6865>

Researcher ID: H-6559-2017