

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ структуры материнской смертности в г. Москве показал, что существенное значение в предотвращении осложнений беременности и родов в настоящее время имеют пропаганда здорового образа жизни, своевременная диагностика и лечение экстрагенитальных заболеваний. Только четкое выполнение приказов и протоколов ведения беременности, родов, послеродового периода, коллегиальность и последовательность при принятии решений, а также междисциплинарный подход в оказании медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам позволят добиться дальнейшего снижения показателя материнской смертности и улучшения репродуктивного здоровья населения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ежегодный справочник Мосгорстата.
2. Ежегодный Статистический сборник Минздравсоцразвития России.

3. Послание Президента России Д. А. Медведева Федеральному Собранию РФ от 30.11.2010 г.

4. Савельева Г. М., Караганова Е. И., Курцер М. А. // *Акуш. и гинек.* — 2006. — № 3. — С. 3—7.

5. AbouZahar C., Wardlaw T. Maternal Mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. WHO. — Geneva, Switzerland, 2003.

6. Hogan M. C., Foreman K. J., Naghavi M., et al. // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375 (9726). — P. 1609.

7. Say L., Inuoe M., Mills S., Suzuki E. Maternal mortality 2005: Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and the World Bank. — 2007.

## Контактная информация

**Полунина Наталья Валентиновна** — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, проректор РГМУ по стандартизации и качеству образования, e-mail: rsmu@rsmu.ru

УДК 616-053.32-083.98.-037

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

**И. Н. Хворостов, О. Н. Дамиров, И. Е. Смирнов, А. Г. Кучеренко, В. Н. Шрамко, А. Г. Синицин, Д. А. Андреев, О. И. Вербин, О. В. Фурсик**

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра детской хирургии,  
Научно-исследовательский институт педиатрии*

Разработана математическая модель прогнозирования исходов язвенно-некротического энтероколита у новорожденных детей, позволяющая формировать группы риска больных с разными темпами прогрессирования заболевания, дифференцированно подойти к выбору методов лечения и оценке их результатов.

*Ключевые слова:* некротический энтероколит, новорожденные дети, исходы лечения.

## PREDICTING THE OUTCOME OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORN INFANTS

**I. N. Khvorostov, O. N. Damirov, I. E. Smirnov, A. G. Kucherenko, V. N. Shramko, A. G. Sinitcin, D. A. Andreev, O. I. Verbin, O. V. Fursik**

The authors developed a mathematical model for predicting the outcomes of NEC, allowing a classification of patients into risk groups of patients with different rates of disease progression, a differentiated approach to the selection of treatments and evaluating their results.

*Key words:* necrotizing enterocolitis, newborn children, outcomes of treatment.

Язвенно-некротический энтероколит (ЯНЭК) — тяжелое заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у новорожденных детей, возникающее вследствие незрелости физиологической регуляции кишечного кровообращения, сопровождается нарушением бактериальной колонизации кишечника, развитием перфораций ЖКТ, перитонитом, сепсисом с развитием синдрома полиорганной недостаточности. Этиология и патогенез осложнений ЯНЭК до настоящего времени являются предметом обсуждения. Доказан-

ными предикторами для ЯНЭК считаются недоношенность и раннее начало энтерального питания у недоношенных детей, ведущее к нарушениям кишечной гемодинамики [2, 5].

Считается, что различные медиаторы воспаления, включая фактор некроза опухоли, интерлейкины-1, -6, -8, -10, -18, фактор активации тромбоцитов, оксид азота, вовлечены в патогенез ЯНЭК, но их роль в патогенезе осложнений и исходов заболевания остается недостаточно изученной [3]. Среди большой группы мо-

лекулярных прогностических факторов особое место занимает система матричных металлопротеиназ и фекальный кальпротектин [1, 4]. Однако значение указанных биомаркеров в патогенезе осложнений ЯНЭК и их прогностическая значимость в качестве предикторов исходов ЯНЭК не изучались.

Поскольку патогенез осложнений ЯНЭК имеет многофакторный генез, мы полагаем, что адекватная математическая модель, включающая клинические данные, лабораторные и иммунологические показатели, позволит выявить зависимости между гипотезами и количественными данными с целью прогнозирования исходов и разработки новых подходов к диагностике и лечению ЯНЭК у новорожденных детей.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Создать математическую модель для прогнозирования исходов ЯНЭК у новорожденных детей.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 43 новорожденных с клиническими проявлениями ЯНЭК на разных стадиях (по классификации Walsh и Kliegman, 1986) в возрасте 1 до 28 дней, проходивших лечение в реанимационном и хирургическом отделениях Клинической больницы скорой медицинской помощи № 7 Волгограда и Волгоградском областном перинатальном центре № 2. В динамике оценивались клинические, и лабораторные показатели. Концентрации эластаз (ММП-9, ММП-2) и их ингибитора (ТИМП-2) определяли в плазме крови условно здоровых новорожденных детей (референтная группа), а также при появлении первых клинических и лабораторных симптомов подозреваемого ЯНЭК, в первые часы от поступления в реанимационное отделение у детей с явными и прогрессирующими стадиями заболевания и через 7 дней после оперативного лечения (основная группа или группа наблюдения). Образцы хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$ , размораживали 1 раз для исследования уровня ферментов с использованием коммерческих наборов для твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (Human Human MMP-2 Quantikine ELISA Kit, Human Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit Human Human TIMP-4 Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, USA) на ИФА-анализаторе ANTHOS 2020 (Австрия). Образцы кала хранили в пластиковых контейнерах однократного применения (без наполнителя) при температуре  $-18$ — $20^{\circ}\text{C}$ . Концентрацию фекального кальпротектина (ФК) определяли иммуноферментным методом с помощью набора для ИФА (Buhlmann Laboratories AG, EK-CAL ELISA Kit.).

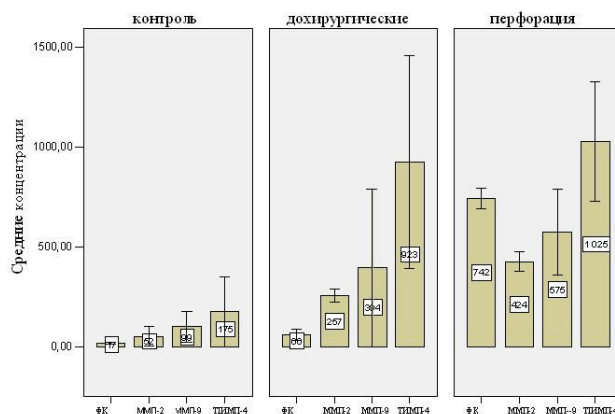
Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью программы SPSS 13.0 for Windows с применением методов линейного корреляционного, кластерного анализов. Математическое моделирование исходов ЯНЭК проводили методом множественного линейного дискриминантного анализа Фи-

шера. Для отбора информативных признаков выполнялась процедура пошагового включения переменных. Рассчитывали значение Wilks' Lambda, оценивали полученную сумму классификационных уравнений и адекватность полученной модели.

Достоверность различий в группах оценивалась с помощью непараметрических тестов: Вилкоксона-Манна-Уитни, для категориальных переменных методом Мак-Немара (хи-квадрат). Связь между непрерывными переменными изучали с использованием ранговой корреляции Спирмена. Величины менее 0,05 считали статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении изученных параметров в динамике развития осложнений ЯНЭК были обнаружены значимые различия у больных с дохирургическими стадиями и течением заболевания, осложненным перфорацией ЖКТ (рис. 1).



Здесь и далее: ФК — фекальный кальпротектин ММП-2- матричная металлопротеиназа -2; ММП-9 — матричная металлопротеиназа -9, ТИМП-4 — тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ -2; ЯНЭК — язвенно-некротический энтероколит.

Рис. 1 Средние концентрации фекального кальпротектина (мкг/г), ММП-2 (нг/мл), ММП-9 (нг/мл), ТИМП-4 (нг/мл) у больных ЯНЭК

Появление перфорации сопровождалось значимым ( $p < 0,01$ ) увеличением ФК в 46 раз по сравнению с контролем и в 12 раз в сравнении с больными с клиническими проявлениями ЯНЭК без перфорации. Средние концентрации ММП-2 увеличивались ( $p < 0,01$ ) в 8 и 1,6 раза, ТИМП-4 в 5,8 и 1,2 раза соответственно. Средние значения ММП-9 у больных без перфораций и с перфорациями ЖКТ также увеличивались, однако, без достоверных отличий между группами.

Развитие септического процесса сопровождалось увеличением продукции ММП-9 и ТИМП-4 в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с их уровнями у больных без признаков сепсиса (рис. 2).

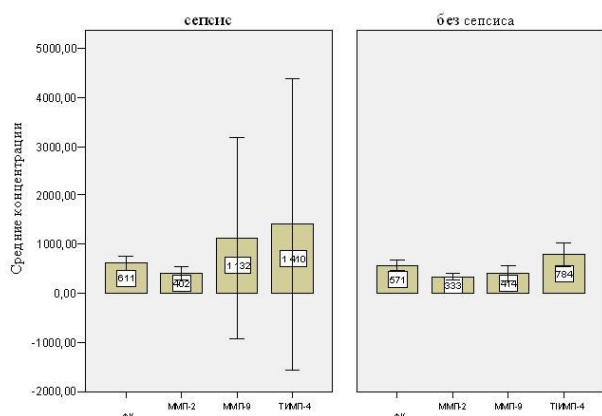


Рис. 1 Средние концентрации фекального кальпротектина (мкг/г), ММП-2 (нг/мл), ММП-9 (нг/мл), ТИМП-4 (нг/мл) у больных ЯНЭК

У пациентов с сепсисом была обнаружена тесная положительная зависимость между концентрациями ФК и ММП-2 ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,01$ ), менее сильные, но значимые связи были выявлены также между ТИМП-4 и ММП-2 ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ), ММП-9 ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$ ), ФК ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$ ). Обнаружено, что случаи гибели пациентов с признаками септического процесса сопровождались значительным ( $p < 0,01$ ) увеличением средних концентраций ТИМП-4 (2085 нг/мл) и ММП-9 (1032 нг/мл). У пациентов без признаков сепсиса и летальным исходом средние концентрации ТИМП-4 и ММП-9 составили 1306 и 668 нг/мл (увеличивались в 1,6 и 1,5 раза соответственно).

В динамике лечения у выздоровевших пациентов отмечалось снижение средних концентраций ФК в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ), ММП-2 в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) и ТИМП-4 в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), которое, однако, оставалось значительно выше контрольных значений. Несмотря на незначительное повышение средних концентраций ММП-9, была выявлена значимая обратная корреляция ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ) между значениями ММП-9 до и через 7 дней после начала лечения.

Проведенный регрессионный анализ для определения анализируемых параметров, которые могут быть использованы для прогнозирования исходов течения ЯНЭК у больных с сепсисом, показал, что площади под кривыми как предикторы смертности были следующими: кальпротектин (AUC = 0,92, 95% ДИ = 0,84 до 0,92;  $p < 0,001$ ), ТИМП-4 (AUC = 0,74, 95% ДИ = 0,62 до 0,97;  $p < 0,001$ ), ММП-2 (AUC = 0,95, 95% ДИ = 0,9 до 0,99;  $p < 0,001$ ), ММП-9 (AUC = 0,68, 95% ДИ = 0,52 до 0,84;  $p < 0,003$ ).

Обнаруженные закономерности доказывают возможность использования фекального кальпротектина, ММП-2, -9 и ТИМП-4 в качестве критериев прогнозирования исходов ЯНЭК у новорожденных детей для выбора индивидуальной тактики лечения.

Оптимальные значения для каждого предиктора летальности составили: ФК > 816 мкг/г, ММП-2 > 503 нг/мл, ММП-9 > 812 нг/мл, ТИМП-4 > 1404 нг/мл. Чувствительность теста составила 94 %, специфичность 87 %, что характеризует высокое качества предлагаемого нами спосо-

ба определения исхода ЯНЭК. Отличное качество характеристической кривой установлено для уровней ФК и ММП-2, хорошее — для ТИМП-4, среднее — для ММП-9.

При построении дискриминантной модели с учетом полученных данных была сформирована выборка, включающая новорожденных детей с известным исходом заболевания, определенным как зависимая переменная (1 — выздоровление, 2 — гибель). В качестве независимых переменных были использованы клинические показатели, данные лабораторных и иммунологических тестов.

При проведении дискриминантного анализа с пошаговым добавлением показателей, улучшающих качество модели, просматривали 76 переменных с определением наиболее значимых, влияющих на различия между совокупностями. После этого включали значимую переменную в модель и переходили к следующему этапу анализа. В итоге использование этого варианта дискриминантного анализа позволило осуществить редукцию переменных до шести.

Получена модель с канонической корреляцией 0,859 и значимым ( $p < 0,0001$ ) различием дискриминантных функций, что указывает на высокую статистическую значимость комплексного влияния выбранных переменных на вероятность исхода заболевания (Wilks' Lambda: -0,263;  $F = 50,758$  при  $p < 0,0001$ ).

Прогноз исхода ЯНЭК у новорожденных до начала лечения вычисляли по следующей формуле:

$$d = -7,148 + X1*(0,915) + X2* - 0,292 + X3*0,005 + X4*0,002 + X5*0,001 + X6*0,201,$$

где X1 — характеристика лейкоцитарной формулы (регенераторный сдвиг, лейкопения, нормопения), X2 — наличие или отсутствие сопутствующего поражения дыхательной системы, X3 — сывороточный уровень ММП-2 (нг/мл), X4 — концентрация фекального кальпротектина (мкг/г), X5 — сывороточный уровень ТИМП-4 (нг/мл), X6 — значение шкалы оценки тяжести полиорганных нарушений SOFA (в баллах).

Опираясь на распределение значений дискриминантной функции, при значениях групповых центроидов в диапазоне от 0 до -1,258, больного можно отнести к группе выживших, а при величинах групповых центроидов в диапазоне от 0 до 2,124 больного можно отнести к группе с высокой вероятностью неблагоприятного исхода. Точность корректного прогноза предлагаемой модели составила 93% (табл.).

### Классификационная таблица предсказанных и наблюдаемых исходов ЯНЭК у новорожденных детей

Фактически	Прогнозируемый исход		Процент корректных предсказаний	
	гибель	выживание	итого	%
Гибель	25	2	27	92,7
Выживание	1	15	16	93,8
Итого	26	16	43	100
Общий процент	93			

Высокая специфичность метода, предназначенного для прогноза исходов ЯНЭК у новорожденных детей, дает возможность использовать его для выявления факторов, определяющих высокий риск в периперационном периоде и непосредственно предрасполагающих к формированию неблагоприятного прогноза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Фекальный кальпротектин может быть использован в клинической практике как маркер прогрессирующего течения ЯНЭК у новорожденных. Увеличение концентраций ФК выше 700 мкг/г сопровождается высоким риском развития перфорации кишечника. Прогрессирующее течение ЯНЭК с развитием сепсиса сопровождается увеличением сывороточных концентраций ММП-9, ММП-2 и ТИМП-4.

2. Статистически значимыми предикторами неудовлетворительных исходов ЯНЭК можно считать увеличение концентраций ФК > 816 мкг/г, ММП-2 > 503 нг/мл, ММП-9 > 812 нг/мл, ТИМП-4 > 1404 нг/мл. Предлагаемый метод определения исходов ЯНЭК у новорожденных характеризуется высокой чувствительностью (94 %), специфичностью (87 %).

3. Использование метода математического моделирования прогноза ЯНЭК позволяет на его ранних эта-

пах комплексно выявлять изменения состояния больных детей с учетом выраженности полиорганных нарушений, своевременно использовать эффективные стратегии лечения для предотвращения развития патологического процесса и выбора оптимальных сроков качественной предоперационной подготовки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fields G. B. // J. Biol Chem. — 2013. — Vol. 288 (13). — P. 8785—8793.
2. Kastenber Z. J, Sylvester K. G. // Clin Perinatol. — 2013. — Vol. 40 (1). — P. 135—148.
3. Ng P. C, Chan K. Y, Poon T. C. // Clin Perinatol. — 2013. — Vol. 40 (1). — P. 149—159.
4. Seizer P., May A. E. // Thromb. Haemost. — 2013. — Jul. — Vol. 18. — P. 110—114.
5. Watkins D. J, Besner G. E. // Semin Pediatr Surg. — 2013. — Vol. 22 (2). — P. 83—87.

## Контактная информация

**Хворостов Игорь Николаевич** — д. м. н., зав. кафедрой детской хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: IKhvorostov@gmail.com.

УДК 616.7-053.2-08-035-036.79/.83

## РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДАПТИРОВАННЫХ ТРЕНАЖЕРОВ

**А. В. Рогов, Е. И. Нечаева, Е. Ф. Левицкий, В. К. Пашков**

*Реабилитационный Центр для детей и подростков с ограниченными возможностями, г. Северск, Сибирский государственный медицинский университет, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии*

Произведено обследование и реабилитация 120 больных детским церебральным параличом со спастической диплегией. В основной группе (60 детей) к комплексному лечению добавлены занятия на авторских тренажерах. Результативность терапии по категориям общение, передвижение, самообслуживание, игровая деятельность была больше в группе, где применялись тренажеры. Показана необходимость дальнейшей разработки методов лечения и реабилитации детей-инвалидов.

*Ключевые слова:* детская инвалидность, детский церебральный паралич, реабилитация, ортопедическая патология.

## REHABILITATION OF PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY USING ADAPTIVE MOTION TRAINER

**A. V. Rogov, Ye. I. Nechayeva, E. F. Levickii, V. K. Pashkov**

We performed a study and rehabilitation of 120 patients with cerebral palsy and spastic dysplasia. In the basic group (60 children) we added original adaptive motion trainers to the complex therapy. The efficiency of therapy in the categories of general motion, self-service, playing was higher in the group with motion trainers. In conclusion, it seems necessary to further develop methods of treatment and rehabilitation of disabled children.

*Key words:* children's disability, cerebral palsy, rehabilitation, orthopedic pathology.

Детские церебральные параличи (ДЦП) относятся к числу довольно распространенных заболеваний, приводящих к ограничению жизнедеятельности и суще-

ственно снижающих качество жизни детей. В течение многих лет как отечественными, так и зарубежными исследователями были предложены различные средства