

А.Н. Обедин<sup>1</sup>, С.В. Минаев<sup>1</sup>, И.В. Киргизов<sup>2, 3</sup>, А.Е. Александров<sup>2, 3</sup>, Е.А. Товкань<sup>4</sup>,  
Н.М. Романеева<sup>1</sup>, Т.А. Хоранова<sup>1</sup>, Л.А. Чинтаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ставропольская государственная медицинская академия

<sup>2</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>4</sup> Краевая детская клиническая больница, Ставрополь

## Определение значимости факторов риска развития гнойно-септических осложнений после хирургического вмешательства у новорожденных методами многофакторного анализа

### Contacts:

Aleksandr Obedin, Candidate of Medical Science, associate professor of pediatric surgery with a course of anesthesiology and resuscitation of the State Educational Government-Financed Institution of the higher vocational education "Stavropol State Medical Academy"

Address: Mira St., 310, Stavropol, 355017, Tel.: (8652) 35-84-75, (8652) 35-82-15, e-mail: volander@mail.ru

Article received: 25.06.2012, Accepted for publication: 03.08.2012

Изучено влияние некоторых факторов, влияющих на развитие гнойно-септических осложнений у новорожденных с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта. В качестве независимых переменных были выбраны как бинарные, так и численные переменные. Кроме того, изучалось сочетанное действие различных факторов догоспитального этапа оказания помощи, показавших при предварительном анализе высокую вероятность влияния на развитие осложнений. Общее число различных предикторов развития гнойно-септического осложнения после проведения хирургического вмешательства, подвергнутых анализу, составило 42. Выделено 3 основных группы влияющих факторов, которые связаны: 1) с видом проводимой послеоперационной аналгезии и полом ребенка; 2) нарушением проницаемости кишечной стенки; 3) расстройствами перфузии стенки кишечника. Для создания подходящей модели был применен метод логистической регрессии с нормализацией показателей по методу квази-Ньютона. Данная модель обладает достаточно хорошими возможностями по предсказанию как положительных (наличие риска гнойно-септического осложнения), так и отрицательных (отсутствие такого риска) результатов. Процент правильно предсказанных случаев осложнений составляет 76%, а предсказание отсутствия заболевания достигает вероятности 84%.

**Ключевые слова:** новорожденные, врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, I-FABP.

A.N. Obedin<sup>1</sup>, S.V. Minayev<sup>1</sup>, I.V. Kirgizov<sup>2, 3</sup>, A.E. Aleksandrov<sup>2, 3</sup>, E.A. Tovkan<sup>4</sup>, N.M. Romaneyeva<sup>1</sup>,  
T.A. Khoranova<sup>1</sup>, L.A. Tchitayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical Academy, Ministry of Healthcare and Social Development of Russia

<sup>2</sup> «Scientific Centre of Children Health» RAMS, Moscow

<sup>3</sup> I.M. Setchenov First Moscow State Medical University

<sup>4</sup> Territorial Children Clinical Hospital, Stavropol

## The importance of the risk factors of purulent-septic complications development

The influence of several factors, impacting on the development of purulent-septic complications in newborns with congenital gastrointestinal tract malformations was studied. As independent variables they were chosen both binary and numeral ones. Furthermore, the authors investigated the combined effect of different factors of pre-admission (primary and secondary) medical care, which had shown a high possibility of influence on the complications development during the preliminary analysis. The total amount of various analyzed predicting factors of purulent-septic complications after surgical procedures was 42. Three main groups of risk factors were established. These groups were associated with: 1) type of the performed post-operative analgesia and child sex; 2) disturbances of the intestinal wall permeability; 3) disturbances of the intestinal wall perfusion. In order to develop an appropriate model the method of logistic regression with variables normalization quazi-Newton approach was used. This model has high enough possibilities to predict both positive (risk of purulent-septic complications) and negative (absence of such risk) results. The rate of correctly predicted cases of complications is 76%, the rate of their absence — 84%.

**Key words:** newborns, congenital gastro-intestinal tract malformations, I-FABP.

## ВВЕДЕНИЕ

Возникновение осложнений у новорожденных с врожденной хирургической патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) влияет на число летальных исходов в данной группе больных [1–3]. Отсутствие единых подходов к ведению новорожденных в раннем послеоперационном периоде требует оптимизации интенсивной терапии и поиска новых решений проблемы. До сих пор не существует способов ранней диагностики и профилактики осложнений после хирургического вмешательства. Отдельные авторы считают, что в большинстве случаев причиной осложнения является генерализация инфекционного процесса, которая усугубляется возрастными особенностями: недостаточной зрелостью иммунной системы и барьерных функций организма новорожденного [4–6].

В настоящее время отсутствуют надежные маркеры, позволяющие прогнозировать развитие осложнений послеоперационного периода на ранних стадиях [7, 8]. Некоторые исследователи считают, что один из наиболее значимых факторов в развитии гнойно-септических осложнений — ишемия стенки кишечника и последующее формирование язвенно-некротического энтероколита, однако данная теория требует практического подтверждения [9, 10]. Во многих исследованиях полагают, что процесс развития таких осложнений зависит от множества трудноразличимых факторов и особенностей течения заболевания [11, 12].

**Цель исследования:** определить прогностическую значимость различных факторов риска воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у недоношенных новорожденных с пороками развития ЖКТ и построить прогностическую модель с использованием методов многофакторного анализа.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучено влияние некоторых факторов, имеющих значение при проведении стационарного лечения и влияющих на развитие гнойно-септических осложнений у 184 новорожденных с врожденными пороками развития ЖКТ, находившихся на лечении в ОИТАР ДККБ г. Ставрополя в период с 2008 по 2011 гг. Больные разделены на 2 группы: основная, с признаками гнойно-септических осложнений после проведения хирургической коррекции порока развития ЖКТ ( $n = 110$ ), и контрольная ( $n = 74$ ) — без признаков таких осложнений.

В качестве независимых переменных были выбраны как бинарные, так и численные переменные. Кроме того, изучалось сочетанное влияние различных факторов догоспитального этапа оказания помощи, показавших высокую вероятность своего влияния на развитие осложнений при их предварительном анализе. Общее число подвергнутых анализу различных факторов-предикторов развития гнойно-септического осложнения после проведения хирургического вмешательства составило 42. Статистический факторный анализ проводился с применением лицензионного пакета программы «Statistica 6.0».

На начальном этапе анализа методом векторов были выделены кластеры (группы) факторов, оказывающие наибольшее влияние на развитие гнойно-септических состояний в раннем послеоперационном периоде при

хирургической коррекции врожденного порока развития ЖКТ. Методом квадратов евклидова расстояния, вычисляющегося по приведенной ниже формуле были выделены 3 основных фактора.

$$\rho(x, x') = \sum_{i=1}^n (x_i - x'_i)^2,$$

Графики, построенные на основании их расчета, имеют наибольшую площадь или величину столбцов на диаграмме (рис. 1). Именно эти факторы и будут вносить наибольший вклад в развитие изучаемого процесса [13].

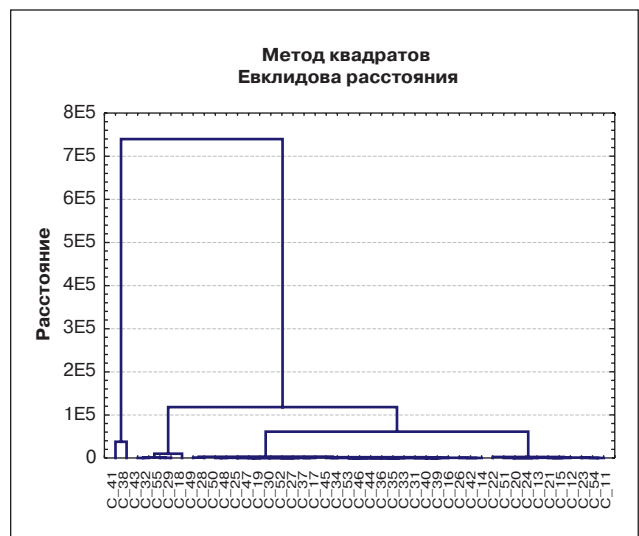
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из рисунка, наибольшее влияние на развитие процесса оказывают 3 кластера, что соответствует выделению 3 основных групп влияющих факторов, связанных: 1) с видом проводимой послеоперационной анальгезии и полом ребенка; 2) нарушением проницаемости кишечной стенки; 3) нарушением сосудистой перфузии стенки кишечника.

Остальные факторы играют роль т.н. каменистой осыпи (*scree plot*) или шумовых нагрузок, оказывая лишь весьма незначительное влияние в небольшом проценте случаев (рис. 2).

По причине того, что 3 первых компонента объясняют 67,9% вариаций исходных признаков (табл. 1), основываясь на критерии доли объясненной вариации, будет логично предположить, что достаточным является выделение 5 латентных признаков, поскольку они объясняют более 90% вариаций исходных признаков (табл. 2). Тем не менее, видна избыточность 4-го фактора, поскольку доля нагрузки переменных, включенных в анализ, в нем крайне мала (менее 0,5).

**Рис. 1.** Выделение значимых факторов, оказывающих основное влияние на развитие осложнений у новорожденных в послеоперационном периоде. Используется метод квадратов Евклидова расстояния. При этом факторы, имеющие наибольшую площадь под столбцами диаграммы, и являются самыми значимыми. На рисунке выделены 3 столбца, из чего следует, что остальные факторы можно считать малозначимыми для изучаемого явления



**Рис. 2.** Вклад различных факторов в развитие патологического процесса (метод «каменистой осыпи»). При оценке данным методом визуально выделяются факторы, описывающие более 70% вариаций. В нашем случае это факторы по оси X под номерами 1–3. Остальные описывают остаточные вариации наблюдений и могут не учитываться при дальнейшем анализе [13]



В связи с этим была произведена ротация факторов (использовался метод варимакс). Полученные данные также подтвердили избыточность наличия 4 и 5-го фактора (табл. 3). Видно, что 2-й фактор дублирует влияние вида обезболивания из 1-го фактора и добавляет вторичные изменения, привнесенные значением переменной SUBST P.

5-й фактор не несет значимой факторной нагрузки по изучаемым переменным. Таким образом, после проведенной коррекции число независимых факторов сократилось до 3 (табл. 4).

Для создания подходящей модели был применен метод логистической регрессии с нормализацией показателей по методу квази-Ньютона (рис. 3).

Данная модель обладает достаточно хорошими возможностями по предсказанию как положительных (наличие риска гнойно-септического осложнения), так и отрицательных (отсутствие такого риска) результатов. Процент правильно предсказанных случаев осложнений составляет 76, а процент предсказания отсутствия заболевания — 84 (табл. 5).

**Таблица 1.** Доля различных факторов в описании изучаемого явления (развитие гнойно-септических осложнений) у новорожденных с пороками развития желудочно-кишечного тракта после проведения хирургического вмешательства

Выделение основных компонентов	Собственные значения	Общее отклонение, %	Совокупные собственные значения	Совокупный %
Фактор 1	1,747399	29,12331	1,747399	29,12331
Фактор 2	1,216560	20,27600	2,963958	49,39931
Фактор 3	1,112521	18,54201	4,076479	67,94132

**Таблица 2.** Собственные нагрузки переменных, включенных в факторы, определяющие развитие послеоперационных осложнений (без ротации)

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Пол	0,654908	0,407546	-0,090451	0,083993
Вид обезболивания	-0,630102	0,032430	0,063693	0,183041
Вазоинтестинальный полипептид, нг/мл	-0,092832	0,290645	-0,494005	-0,159299
Субстанция P, нг/мл	0,563342	-0,418840	0,129728	-0,098713
Октапептид, нг/мл	0,289207	-0,093925	-0,193915	0,351061
Зонулин, нг/мл	0,086171	0,506248	0,423705	-0,004423

**Таблица 3.** Собственные нагрузки переменных, включенных в факторы, определяющие развитие послеоперационных осложнений (ротация варимакс)

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Пол	0,759234	0,148810	-0,112288	-0,046982	0,005171
Вид обезболивания	-0,403270	-0,495631	-0,011144	0,098315	-0,166305
Вазоинтестинальный полипептид, нг/мл	0,159747	-0,255974	0,146696	-0,500366	0,011761
Субстанция P, нг/мл	0,133960	0,681291	0,114159	0,168093	-0,031234
Октапептид, нг/мл	0,312170	0,039447	0,331410	0,208010	0,049570
Зонулин, нг/мл	0,238721	-0,133706	-0,597222	0,109051	0,002571

**Таблица 4.** Собственные нагрузки переменных, включенных в факторы, определяющие развитие послеоперационных осложнений (ротация варимакс, коррекция)

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Пол	0,266524	0,804489	0,160055
Вид обезболивания	0,059558	-0,755096	0,169694
Вазоинтестинальный полипептид, нг/мл	-0,140470	0,119331	0,883325
Субстанция Р, нг/мл	-0,273682	0,486588	-0,608938
Октапептид, нг/мл	-0,442719	0,443629	0,054894
Зонулин, нг/мл	0,901221	0,159144	-0,07259

**Таблица 5.** Характеристика модели для предсказания положительных (наличие гнойно-септического осложнения) и отрицательных результатов в зависимости от концентрации в крови зонулина, вазоинтестинального пептида, а также от пола и вида послеоперационного обезболивания

Наблюдения	Отношение шансов: 17,067		
	Предсказано наличие осложнений	Предсказано отсутствие осложнений	Процент правильности предсказаний
Наличие осложнений	32	10	76,19048
Отсутствие осложнений	6	32	84,21053

Для оценки вероятности развития осложнения следует использовать уравнение вида:

$$-\ln(P) = \ln[P/(1-P)],$$

где  $P$  — признак, определяющийся как сумма коэффициентов  $b_0 + b_1 * Var_1 + \dots + b_i * Var_i$ , где  $Var_1 - Var_i$  — общее число переменных в модели.

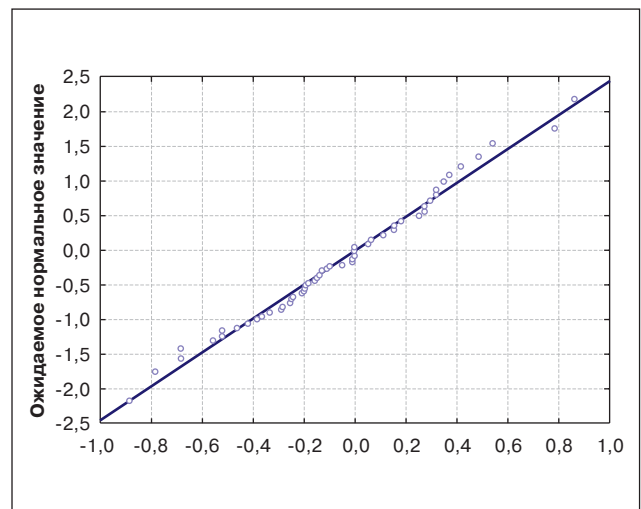
Средний процент получения правильных прогнозов — 83, уровень перекрытия — 110,7, точный критерий Фишера — 27,57,  $df=4$ ,  $p = 0,0000153$ . Отношение шансов (ОШ, OR — odds ratio) на успешный прогноз при использовании модели и без нее соотносится как 17:1 (OR = 17,01).

Подставляя полученные результаты в общую формулу, получаем следующее уравнение для расчета вероятности развития гнойно-септических осложнений у новорожденных с аномалиями развития ЖКТ после проведения оперативной коррекции порока развития:

$$ОСЛ = \frac{\exp(-0,08 + 0,85a - 0,65b - 0,015c + (1,47 - 0,02d))}{1 + \exp(-0,08 + 0,85a - 0,65b - 0,015c + (1,47 - 0,02d))},$$

где ОСЛ — вероятность развития осложнений,  $a$  — переменная, описывающая пол ребенка, причем  $a = 1$ , если пациент мужского пола, и  $a = 0$  — если женского;  $b$  — переменная, описывающая вид обезболивания, причем  $b = 1$ , если обезболивание в постнаркозном периоде проводилось с использованием Промедола, и  $b = 0$ , если обезболивание в постнаркозном периоде проводилось с использованием фентанила + нестероидные противовоспалительные средства;  $c$  — концентрация вазоин-

**Рис. 3.** Нормализованный по методу квази-Ньютона вид модели для предсказания наличия послеоперационного гнойно-септического осложнения у новорожденного. Точки — фактические значения, линия — предсказанные значения



тестинального полипептида (ВИП) нг/мл, в сыворотке крови;  $d$  — содержание нейропептида зонулина, нг/мл, в сыворотке крови.

При  $ОСЛ \leq 0,5$  следует считать, что с вероятностью 84% у ребенка не разовьются гнойно-септические осложнения. Если же  $ОСЛ > 0,5$ , то с вероятностью 76% у ребенка разовьются гнойно-септические осложнения.

Отношения шансов на развитие осложнений у новорожденных с врожденными пороками развития ЖКТ также различается в зависимости от имеющихся исходных показателей.

Так, ОШ = 3,5:1 (OR = 3,5), если ребенок — мальчик (т.е. у мальчиков риск развития гнойно-септических осложнений в 3,5 раза выше, чем у девочек).

В случае проведения послеоперационного обезболивания по стандартной схеме (Промедол + миорелаксанты) риск развития осложнений увеличивается в 2,6 раза (ОШ = 2,6:1 или OR = 2,6).

При повышении концентрации полипептида зонулина в крови ОШ = 1,5:1, а при повышении уровня ВИП ОШ = 1,2:1.

## REFERENCES

1. Akhmadeyeva E.N., Fatykhova A.I. *Infuzionnaya terapiya i parenteral'noye pitaniye v neonatologii. Posobiye dlya vrachej* [Fluid Therapy and Parenteral Nutrition in Neonatology. Guidance for Doctors]. Ufa: Izdatel'stvo «VerteX». 2005. Pp. 1–34.
2. Andres A.M., Miguel M., De la Torre C. et al. Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction and Berdon syndrome: still a diagnostic and therapeutic challenge for the pediatric surgeon. *Cir. Pediatr.* 2010; 23 (4): 215–221.
3. Cronk D.R., Houseworth T.P., Cuadrado D.G. et al. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) for the detection of strangulated mechanical small bowel obstruction. *Curr. Surg.* 2006; 63 (5): 322–325.
4. Evennett N.J., Petrov M.S., Mittal A., Windsor J.A. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J. Surg.* 2009; 33 (7): 1374–1383.
5. Li X., Morokuma S., Fukushima K. et al. Prognosis and long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated twin-to-twin transfusion syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011; 22: 11–32.
6. Watanabe T., Nakano M., Yamazawa K. et al. Neonatal intestinal volvulus and preduodenal portal vein associated with situs ambiguus. Report of a case. *Surg. Today.* 2011; 41 (5): 726–729.
7. Pulin A.M. *Shok u novorozhdennykh detey. Uchebnoye posobiye* [Shock in Newborns. Learning Aid]. SPbGPMa. 2005. Pp. 21–33.
8. Berman L., Moss R.L. Necrotizing enterocolitis: An update. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2011; 20: 1164–1168.
9. Evennett N., Alexander A.N., Petrov M. et al. Systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg.* 2009; 44 (11): 2192–2201.
10. Friedman R., Nachliel E., Gutman M. Fatty acid binding proteins: same structure but different binding mechanisms? Molecular dynamics simulations of intestinal fatty acid binding protein. *Biophys. J.* 2006; 90 (5): 1535–1545.
11. Mohiuddin M.W., Resig P.P., Sexton K.W., Douglas W.I. Two-day control of pulmonary blood flow with an adjustable systemic-pulmonary artery shunt. *ASAIO J.* 2011; 57 (3): 225–230.
12. Thuijls G., van Wijck K., Grootjans J. et al. Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins. *Ann. Surg.* 2011; 253 (2): 303–308.
13. Jain A., Murty M., Flynn P. Data Clustering: A Review. *ACM Computing Surveys.* 1999; 31 (3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее значимыми в прогнозировании развития послеоперационных осложнений являются пол ребенка, вид послеоперационного обезболивания и концентрация в сыворотке крови нейропептидов зонулина и ВИП.

При использовании предлагаемой формулы расчета вероятности развития осложнений возможность предсказания правильного прогноза возрастает в 17 раз.

Предложенный способ обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для прогнозирования гнойно-септических осложнений у новорожденных с врожденными аномалиями развития ЖКТ.