

DOI: 10.26693/jmbs05.06.102

УДК 616.831.9-002-06:616.8-009-053.3]-07:577.112.386.2]:517

Волотко Л. О.

МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ ОЦІНКИ РІВНЯ ГОМОЦИСТЕЇНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЯК ПРЕДИКТОРА РОЗВИТКУ МЕНІНГІТУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня, Україна

elengrig212@gmail.com

Основною причиною розвитку неонатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС є гіпоксія, яка призводить до порушення окиснювальних процесів і розвитку ацидозу, зниженню енергетичного балансу клітини, надлишку збуджуючих нейромедіаторів, порушенню метаболізму глії та нейронів. Надлишок гомоцистеїну також може індукувати каскад подій у нейронах гіпокампу, продукуючись у відповідь на виникнення гострого бактеріального менінгіту та накопичуючись у центральній нервовій системі, досягаючи нейротоксичних рівней. Розуміння патологічних механізмів неонатального ішемічного ушкодження головного мозку допоможе оптимізувати лікування та знизити ступінь ураження центральної нервової системи.

Мета дослідження – оцінити рівень гомоцистеїну в сироватці крові як предиктора розвитку менінгіту у новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи з використанням математичного аналізу.

Матеріали та методи дослідження: клінічно-анамнестичні (дані суб'єктивного та об'єктивного обстеження), лабораторні (біохімічні, імунологічні методи, метод імуноферментного аналізу), інструментальні (нейросонографія), методи математичної статистики. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням ліцензійного пакету програм Statistica 13.0 (StatSoftInc, серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J) та MS Excel.

Установлено, що напрям зв'язку між рівнем гомоцистеїну та гемоглобіном і строком гестації прямий, а з рівнем білірубіну зворотній. Використання лінійного регресійного аналізу дозволило прогнозувати значення гомоцистеїну по відомих показниках однієї або декількох змінних-предикторів. Був проведений ROC аналіз, який дозволив оцінити діагностичну значущість рівня гомоцистеїну як індикатора оксидантного стресу і виразити її в деяких інтегральних показниках.

Проведений аналіз показав, що високий рівень гомоцистеїну у новонароджених може розглядатися як статистично значимий індикатор оксидантного стресу і предиктор розвитку менінгіту в недоношених дітей.

Вірогідність розвитку менінгіту у передчасно народжених дітей із високим рівнем гомоцистеїну в 1,15 разів більше, ніж у доношених із синдромами ураження центральної нервової системи ($p > 0,05$) і в 8 разів вище ($p < 0,05$), ніж у доношених відносно здорових дітей.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, менінгіт, гомоцистеїн, ROC аналіз, лінійний регресійний аналіз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Клініко-катамнестичне дослідження розвитку дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, яке ускладнилось інфекційним процесом» № державної реєстрації 0118U001019.

Вступ. Найпоширенішою серед чинників, що сприяють ураженню нервової системи у перинатальний період є гіпоксія [1], до розвитку якої призводить вплив ряду несприятливих факторів під час вагітності та пологів [2]. Перинатальна гіпоксія залишається однією з провідних причин дитячої смертності та інвалідності, переважно за рахунок ураження центральної нервової системи (ЦНС), дихальної системи, органів зору і слуху з формуванням надалі дитячого церебрального паралічу, симптоматичної епілепсії, сліпоты, глухоти, затримки розумового розвитку, гідроцефалії [2, 3]. Основною причиною розвитку неонатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС є неадекватне надходження кисню в тканини мозку, внаслідок поєднання гіпоксемії та ішемії [4].

Гіпоксія призводить до порушення окиснювальних процесів і розвитку ацидозу, зниження енергетичного балансу клітини, надлишку збуджуючих нейромедіаторів, порушення метаболізму глії та нейронів. За умов гіпоксії порушується перекисне окислення ліпідів із накопиченням агресивних вільних радикалів, гідроперексидів, що деструктивно діють на мембрани нейронів [2].

Доведено, що ендотеліальна дисфункція є головною патогенетичною ланкою широкого кола захворювань, а зміни рівня гомоцистеїну є одним із маркерів дисфункції ендотелію [5, 6]. Гомоцистеїн

являє собою замінну цитотоксичну та нейротоксичну амінокислоту, яка присутня в усіх клітинах організму та в плазмі крові як продукт реакції трансметилування метіоніну [7]. Враховуючи те, що порушення утилізації гомоцистеїну призводять до накопичення в організмі продуктів окислення гомоцистеїну та розвитку патологічних ефектів, насамперед, до швидкої травматизації клітин ендотелію та розвитку їх дисфункції, стає зрозумілою роль гомоцистеїну при гіпертонії, атеросклерозі, захворюваннях нервової системи, патології плоду [7].

Мета дослідження – оцінити рівень гомоцистеїну в сироватці крові як предиктора розвитку ментінгіту у новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи з використанням математичного аналізу.

Матеріал та методи дослідження. Упродовж 2017-2019 рр. на базі відділень патології новонароджених та реанімації новонароджених ОКДЛ (м. Запоріжжя) проведено комплексне клінічне дослідження новонароджених дітей. Всього обстежено 100 новонароджених. Всі діти були розподілені на 3 групи спостереження. До першої (основної) групи увійшов 31 пацієнт з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, яке ускладнено інфекційним процесом (менінгіт, венрикуліт, з ВШК та без них), до другої групи (порівняння) – 35 пацієнтів із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС без наявності інфекційного процесу, до третьої (контрольної) групи – 34 умовно здорових дітей, які народилися без ознак гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС та запальних захворювань. Середній термін гестації пацієнтів основної групи склав $31,5 \pm 1,3$ тижнів, в групі порівняння – $35,9 \pm 4,2$ тижнів, в контролі – $37,37 \pm 1,02$ тижнів.

Критерії включення до основних груп дослідження:

- вік від періоду новонародженості до 2-х років 11 місяців 29 днів життя;
- встановлений діагноз «гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС», «внутрішньо шлуночковий крововилив», «гнійний менінгіт, венрикуліт»;
- згода батьків на проведення дослідження.

Критерії виключення з дослідження:

- вік старше трьох років;
- наявність органічної патології серцево-судинної та бронхолегеневої систем;
- аномалії розвитку ЦНС;
- не отримана згода батьків на проведення дослідження.

У ході роботи використані такі методи дослідження: клінічно-анамнестичні (дані суб'єктивного та об'єктивного обстеження), лабораторні (біохімічні, імунологічні методи, метод імунофермент-

ного аналізу), інструментальні (нейросонографія), методи математичної статистики.

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Тема затверджена на засіданні експертів з питань етики НМАПО імені П. Л. Шупика (протокол № 11 від 04.12.2017 р.). Батьки дітей були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів.

У ході дослідження застосовували наступні методи статистичного аналізу: описова статистика, параметричні та непараметричні методи порівняння середніх груп, кореляційний аналіз, множинний лінійний та логістичний регресійний аналіз, статистики корисності: відношення шансів, відносний ризик, ROC аналіз. Нормально розподілені данні представлені в роботі як середні арифметичні та їх стандартні відхилення ($M \pm m$) або 95% довірчі інтервали (95% CI). Данні, розподілені за законом відмінним від нормального, представлені у виді медіани та інтерквартильного розмаху ($Me [Q_1; Q_2]$) або 95% довірчих інтервалів (95% CI). Нормальність розподілу даних перевірялась за критерієм Смирнова-Колмогорова.

Оцінка значущості відмінностей, між середніми пов'язаних та незалежних вибірок, оцінювалась за допомогою t-тесту Стьюдента. Для порівняння параметрів, розподіл яких достовірно відрізнявся від нормального, використовувався U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test), критерій Вількоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test), аналіз таблиць спряженості із застосуванням критерію χ^2 (хі квадрат) Пірсона (Pearson Chi-square).

Оцінка сили і напрямку зв'язку між кількісними показниками виконувалась за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Для змінних, з відмінним від нормального розподілом, використовувались коефіцієнти кореляції Спірмена, Кендада, гамма.

Для пошуку залежності між факторами та оцінки сили впливу зміни одного фактору на інші були розроблені множинні регресійні моделі. З метою прогнозування розвитку ускладнень перетину хвороби, оцінки діагностичної корисності клінічних методів та розрахунку порогових значень рівнів факторів було використано логістична регресія та AUROC аналіз. Результати аналізу вважались статистично значущими при $p < 0,05$.

Статистичну обробку всіх здобутих результатів проводили з використанням ліцензійного пакету програм Statistica 13.0 (StatSoftInc, серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J) та MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. Вміст гомоцистеїну в новонароджених основної групи статистично значуще перевищував аналогічні показники новонароджених групи порівняння та контрольної групи (табл. 1). Встановлено, що рівень гомоцистеїну залежить від гестаційного віку дитини та має зворотній кореляційний зв'язок ($r = -0,62$ $p < 0,05$). Визначено, що у передчасно народжених дітей вміст гомоцистеїну у 1,3 рази вищий за його показник у доношених дітей як контрольної групи, так і групи порівняння. Проте, максимальні значення гомоцистеїну встановлено в групі передчасно народжених, хворих на менінгіт.

Для дослідження зв'язку між ознаками, які можуть супроводжувати розвиток оксидантного стресу (клінічно значущі предиктори), і рівнем гомоцистеїну як ймовірним індикатором сили оксидантного стресу, було використано лінійну множинну регресію.

Таблиця 1 – Вміст гомоцистеїну в сироватці крові новонароджених груп спостереження (M+m)

Показник	Контрольна група	Група порівняння		Основна група
		достроково народжені	народжені в строк	
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,56+ +1,42	13,06+ +0,67	9,71+ 1,31	17,10+ +1,13

Примітки: 1 – $p < 0,05$ в порівнянні з контролем; 2 – $p < 0,05$, в порівнянні з достроково народженими групи порівняння; 3 – $p < 0,05$, в порівнянні з народженими в строк групи порівняння

У проведеному дослідженні з 53 ознак, які вимірювались, було відібрано такі, що мали як високу клінічну значущість, так і задовольняли головним умовам проведення регресійного аналізу (відсутня кореляція між факторами, залишки були розподілені нормально та ін.). Розроблено декілька регресійних моделей, з яких обрано статистично значущу модель ($p = 0,04$), найбільш відповідну до фактичних даних ($R^2 >> 0$) (рис. 1):

$$Y = 22,33^* + 0,008x_1 + 0,09x_2^* - 0,003x_3 + 0,16x_4^* - 0,13x_5 - 0,41x_6 \quad (1)$$

де певним змінним відповідають наступні ознаки:

- Y – прогнозований рівень гомоцистеїну;
- x_1 – білірубін;
- x_2 – загальний білок;
- x_3 – маса при народженні;
- x_4 – кількість діб штучної вентиляції легенів (ШВЛ);
- x_5 – оцінка по шкалі Апгар;
- x_6 – термін гестації;
- * коефіцієнти регресії значущі при рівні вірогідності $p < 0,05$ (рис. 1)

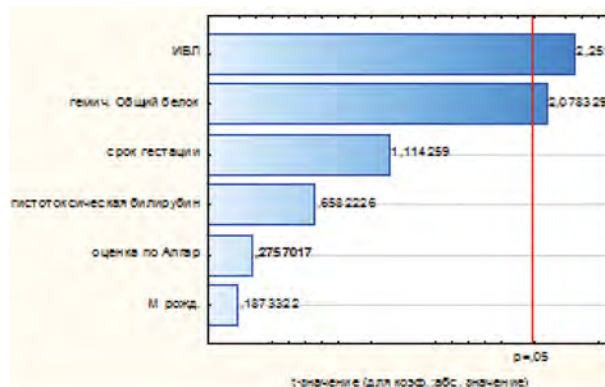


Рис. 1. Карта Парето коефіцієнтів регресії

Статистична значимість моделі, яку перевіряли за допомогою критерію Фішера ($F = 2,34$), свідчить про наявність асоціації між показниками гомоцистеїну та вищевказаного набору змінних, що описують статус хворої дитини. Хоча, згідно шкали Чеддока, сила зв'язку між досліджуваними змінними слабка, в той же час, доведено, що виокремлена сукупність факторів значуще пов'язана з рівнем гомоцистеїну.

Аналіз статистичної значущості бета коефіцієнтів, які дозволяють порівняти відносні вклади кожної незалежної змінної в пророкування залежної змінної, показав, що найбільш інформативними є показники загального білку ($p = 0,04$) та кількості діб штучної вентиляції легень ($p = 0,03$) (табл. 2)

Таблиця 2 – Оцінка інформативності параметрів по коефіцієнтам множинної лінійної регресії

	M [95% CI]	Гомоцистеїн-t	Гомоцистеїн-p	Гомоцистеїн-β
Вільний член	22,32 [2,09; 42,57]	2,2	0,03	
гістотоксичний білірубін	0,008 [-0,02; 0,03]	0,66	0,51	-0,09
геміч. загальний білок	0,09 [0,003; 0,18]	2,08	0,04	0,28
M новонародж.	-0,003 [-0,003; 0,004]	0,19	0,85	-0,05
ШВЛ	0,16 [-0,18; 0,30]	2,25	0,03	0,32
оцінка по Апгар	-0,13 [-0,81; 1,07]	0,28	0,78	-0,04
строк гестації	-0,41 [-1,15; 0,32]	-1,11	0,27	-0,302

Рівняння регресії (рис. 2) описує характер зв'язку між рівнем гомоцистеїну Y та значущими предикторами x_1 та x_4 як прямий. При тому, підвищення рівня загального білку на 1 одиницю або зростання кількості діб ШВЛ на одну добу, може бути пов'язаний із зростанням рівня гомоцистеїну Y на величину 0,09 або 0,16 одиниць відповідно,

що, у свою чергу, може сприяти збільшенню ризику розвитку оксидантного стресу та появи менінгіту.

Напрямок зв'язку між рівнем гомоцистеїну та гемоглобіном та строком гестації прямий, а з рівнем білірубину зворотній.

Використання лінійного регресійного аналізу дозволило прогнозувати значення гомоцистеїну по відомих показниках однієї або декількох змінних-предикторів.

Розраховано коефіцієнти логістичної регресії і побудовано моделі порівняння:

$$Y = \frac{e^{-1.6+0.09x}}{1 + e^{-1.6+0.09x}} \quad (2)$$

де x – рівень гомоцистеїну в крові новонародженого, а Y – значення вірогідності розвитку менінгіту.

Загальний вигляд регресії показує, що збільшення рівня гомоцистеїну збільшує вірогідність розвитку менінгіту у новонароджених.

На **рис. 2** представлений графік бінарної логістичної регресії побудований для функції (2).

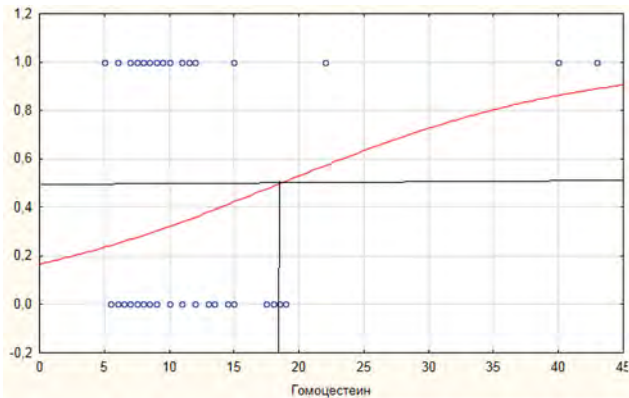


Рис. 2. Графік логістичної регресії залежності вірогідності захворювання менінгітом в умовах оксидантного стресу (від рівня гомоцистеїну)

Якість моделі визначалася підгонкою і перевірялася з використанням статистик χ^2 і статистики максимальної правдоподібності.

Хоча значення статистики максимальної правдоподібності відрізняється від 0 ($\log - \text{likelihood} = 56,2$), значення статистики для моделі $\chi^2 = 5,1$ ($p = 0,02$), з чого виходить, що предиктор статистично значимо впливає на результат.

Як видно з графіку (**рис. 2**), пороговому значенню 0,5 відповідає рівень гомоцистеїну приблизно 17,9 мкмоль/л. Це значення, яке співпадає зі значенням, запропонованим в Патенті України на корисну модель [10]. Таким чином, проведений аналіз дозволив підтвердити гіпотезу про пороговий рівень гомоцистеїну.

Проведено ROC аналіз, який дозволив оцінити діагностичну значущість рівня гомоцистеїну як індикатора оксидантного стресу та виразити її в деяких інтегральних показниках. Таке представ-

лення робить можливим зручне порівняння ефективності пропонованої методики оцінки оксидантного стресу з такою у інших методів обстеження. З 6 побудованих нейронних мереж була вибрана модель з найбільшою площею під кривою (**рис. 3**).

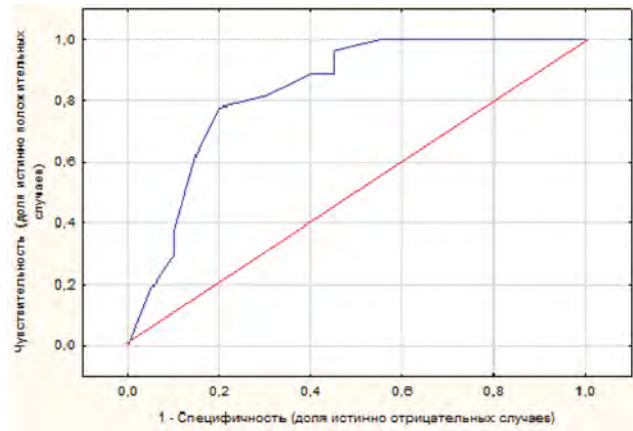


Рис. 3. ROC-крива для рівня гомоцистеїну

Побудована ROC-крива для хворих і здорових дітей показує залежність кількості вірно класифікованих позитивних результатів від кількості невірно класифікованих негативних результатів.

Таблиця 3 – Параметри ROC-кривої

2. MLP 1-8-2	
Площа	0,83
Поріг	0,61

Оскільки площа під кривою дорівнює 0,83, якість моделі хороша (**табл. 3**) і вона може бути використана в якості моделі для аналізу.

Як видно на ROC-кривій, порогове значення для гомоцистеїну дорівнює 0,61 (**табл. 3**), що є більш високим порогом, ніж 0,5. Згідно побудованої моделі логістичної регресії (**рис. 2**), це значення приблизно відповідає 20 мкмоль/л. Таким чином, збільшення порогу призвело до збільшення специфічності тесту. Оскільки менінгіт небезпечно захворювання, загрозливе для життя новонародженого, то збільшення рівня гомоцистеїну у сироватці крові у новонароджених, особливо у передчасно народжених з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, може вказувати на вірогідне ускладнення захворювання та наявність тяжкого запального процесу, що значно погіршує прогноз.

Таким чином, побудована ROC - крива для рівня гомоцистеїну може бути корисна для оцінки прогнозу стану новонароджених дітей з ГІУ ЦНС, ускладненим запальним процесом. Регулюючи поріг відсікання, можна використати її в якості системи підтримки ухвалення рішення як в ситуації що допускає гіпердіагностику, так і в якості конфірмаційного тесту з більш високою специфічністю.

Наступним етапом статистичного аналізу була оцінка ризиків захворювання менінгітом на основі вибіркового дослідження, перевірка припущення про те, що у недоношених дітей рівень гомоцистеїну більше 17,9 збільшує ризик розвитку менінгіту.

У дослідженнях «випадок контроль» і рандомізованих, клінічних випробуваннях цільова вибірка не відбиває істинний стан популяції, кількість тих, що страждають від захворювання, що вивчається, і здорових дітей. У зв'язку з цим, в цьому дослідженні не було можливості визначити відношення ризиків і частоту виникнення захворювання. Тому, в ході аналізу відносний ризик оцінювався через відношення шансів (Odds Ratio). Наявні дані були представлені у вигляді чотирьохпольних таблиць (табл. 4)

Таблиця 4 – Розподіл новонароджених з підвищеним гомоцистеїном в основній групі і групі порівняння

	Рівень гомоцистеїну, >17,9 мкмоль/л	Рівень гомоцистеїну, <17,9 мкмоль/л	Всього
Менінгіт був присутнім	7	26	33
Менінгіту не було	7	29	36
Всього	14	55	69

Значення для усіх показників представлені в таблиці 5.

Таблиця 5 – Шанси знайти підвищений гомоцистеїн в основній групі і групі порівняння

	Частота високого рівня гомоцистеїну, >17,9 мкмоль/л	95% інтервал
Менінгіт був присутнім	0,27	[0,19; 0,36]
Менінгіту не було	0,24	[0,14; 0,31]
Відмінність статистично не значима $p > 0,5$		
Шанси в групі ризику		1:3

Шанси в групі ризику складають 1: 3. Це означає, що приблизно у 1 передчасно народженого з 3, у якого розвинувся менінгіт, рівень гомоцистеїну був більше 17,9 мкмоль/л. Тоді як у групі порівняння у 1 з 4 осіб.

З таблиці 6 видно, що хоча значення відношення шансів Odds ratio більше одиниці, різниця

Таблиця 6 – Шанси знайти підвищений гомоцистеїн в основній групі і групі порівняння

Шанси	Значення
Шанс знайти підвищений гомоцистеїн в групі	0,27
Шанс знайти чинник ризику в групі порівняння	0,24
Відношення шансів (OR)	1,15
Стандартна помилка відношення шансів (S)	0,60
Довірчий інтервал (95% CI)	[0,35;3,61]

ця невелика і близька до 1 (OR~1). Тому, попри те, що клінічна значущість існує, статистичну значущість асоціації (зв'язки) між розвитком менінгіту в групі передчасно народжених дітей і рівнем гомоцистеїну довести не вдалося.

У той же час, порівняння основної групи і контролю (практично здорових новонароджених) дозволило отримати такі результати (табл. 7).

Таблиця 7 - Розподіл новонароджених з підвищеним гомоцистеїном в основній групі і групі контролю

	Рівень гомоцистеїну, >17,9	Рівень гомоцистеїну, <17,9	Всього
Менінгіт був присутнім	7	26	33
Менінгіту не було	1	33	34
Всього	8	59	67

Вірогідність присутності чинника ризику (підвищеного гомоцистеїну) в групі хворих менінгітом і в групі відносно здорових новонароджених розрахована в таблиці 8.

Таблиця 8 – Шанси знайти підвищений гомоцистеїн у новонароджених в основній групі і групі контролю

	Частота високого рівня гомоцистеїну, >17,9	95% інтервал
Менінгіт був присутнім	0,27	[0,19; 0,35]
Менінгіту не було	0,03	[0,01; 0,05]
Відмінність статистично значима $p < 0,05$		
Шанси в групі ризику		1:3

Вірогідність присутності чинника ризику (підвищеного гомоцистеїну) в групі хворих менінгітом і в групі відносно здорових новонароджених розрахована в таблиці 9.

Таблиця 9 – Відношення шансів новонароджених знайти підвищений гомоцистеїн в основній групі і групі контролю

Шанси	Значення
Шанс знайти підвищений гомоцистеїн в групі	8,89
Шанс знайти чинник ризику в групі порівняння	1,10
Відношення шансів (OR)	1,03
Стандартна помилка відношення шансів (S)	76,84
Довірчий інтервал (95% CI)	[1,03;76,84]

Отримані результати свідчать, що у передчасно народжених має місце гіпергомоцистеїнемія. Максимальний вміст гомоцистеїну в сироватці крові спостерігається при розвитку бактеріального менінгіта.

Надлишок гомоцистеїну також може індукувати каскад подій у нейронах гіпокампі, продукуючись у відповідь на виникнення гострого бактеріального менінгіту та накопичуючись в ЦНС, досягаючи нейротоксичних рівней [8, 9]. Розуміння патологічних механізмів неонатального ішемічного ушкодження головного мозку допоможе оптимізувати лікування та знизити ступінь його ураження.

Таким чином, визначення рівня гомоцистеїну дасть змогу швидко та достовірно визначити наявність розвитку гнійного менінгіту, і, не чекаючи результатів подальших обстежень, вчасно розпочати лікування, що знизить кількість ускладнень та летальних випадків.

Висновки

1. Проведений аналіз показав, що високий рівень гомоцистеїну в новонароджених може розгля-

датися, як статистично значимий індикатор оксидантного стресу і предиктор розвитку менінгіту у недоношених дітей.

2. Вірогідність розвитку менінгіту у передчасно народжених дітей із високим рівнем гомоцистеїну в 1,15 разів більше, ніж у доношених з синдромами ураження ЦНС ($p > 0,05$) і в 8 разів вище ($p < 0,05$), ніж у доношених відносно здорових дітей.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується проведення математичного аналізу оцінки рівня нітритозину у сироватці крові як предиктора розвитку менінгіту у новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи.

References

1. Vasileva MA, Potapova VE. Differentsialnaya diagnostika porazheniy TsNS u novorozhdennykh: znachenie likvorologicheskogo issledovaniya [Differential diagnosis of CNS lesions in newborns: the value of liquorological examination]. *Dostizheniya fundamentalnoy, klinicheskoy meditsiny i farmatsii: materialy 72-y nauch ses sotr un-ta, 25-26 Jan 2017 g. Vitebsk: VGMU, 2017, 2017: 246-248. [Russian]*
2. Izyumets OI, Layko LI, Gomom RA, Dobizha MV, Nezhivenko TP, Shamray IE. Gipoksicheski-ishemicheskie povrezhdeniya tsentralnoy nervnoy sistemy u novorozhdennykh [Shamrai IE. Hypoxic-ischemic damage to the central nervous system in newborns]. *Sovremennaya pediatriya. 2013; 7: 136-139. [Russian]*
3. Namazova-Baranova LS, Deev IA, Kobayakova OS, Kulikova KV, Kulikov ES, Zhelev VA. Osobennosti somaticheskoy patologii u detey s nizkoy, ochen nizkoy i ekstremalno nizkoy massoy tela pri rozhdenii v razlichnye vozrastnye periody zhizni [Features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low birth weight at different age periods of life]. *Byulleten sibirskoy meditsiny. 2016; 15(4): 140-149. [Russian]* doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149
4. Blinov DV. Sovremennye podkhody k patogenezu i prognozirovaniyu iskhodov gipoksicheski-ishemicheskogo porazheniya TsNS v perinatalnom periode [Modern approaches to the pathogenesis and prediction of the outcomes of hypoxic-ischemic CNS damage in the perinatal period]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya. 2012; 6(3): 34-38. [Russian]*
5. Makarenko MV, Govseev DA, Skirda II, Ryzhova OA, Sysa ON. Uroven gomotsisteina i sostoyanie gemostaza kak sopryazhennyye markery blagopoluchiya fetoplatsentarnogo obmena [The level of homocysteine and the state of hemostasis as conjugate markers of the well-being of fetoplacental metabolism]. *Zdorove zhenshchiny. 2015; 6(102): 94-96. [Russian]*
6. Afonaseva TM. Endotelialnaya disfunktsiya. Vozmozhnosti ranney diagnostiki [Endothelial dysfunction. Early diagnosis possibilities]. *The Journal of scientific articles "health and education Millenium". 2016; 18(11): 101-104. [Russian]*
7. Perla-Kaján J, Twardowski T, Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids. 2007; 32(4): 561-572. doi: 10.1007/s00726-006-0432-9*
8. Moretta R, Dal Ben M, Gazzin S and Tiribelli C. Homocysteine in Neurology: From Endothelium to Neurodegeneration. *Curr Nutr Food Science. 2017; 13: 163-175.*
9. Coimbra RS, Calegare BFrA, Talitah MSC, Vânia D'A. A putative role for homocysteine in the pathophysiology of acute bacterial meningitis in children. *BMC Clin Pathol. 2014; 14: 43. doi: 10.1186/1472-6890-14-43*
10. *Patent 137635 Ukraine, МПК (2006): G01N 33/00, G01N 33/50 (2006.01). Sposib rannoyi diagnostyky gniynogo meningitu u novonarodzhennykh, shcho narodylys peredchasno [A method for early diagnosis of purulent meningitis in premature infants] / Martynyuk VYu, Lezhenko GO, Volotko LO. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Martynyuk Volodymyr Yuriyovych (UA). № u201904976; zayavl 10.05.2019; opubl 25.10.2019. Byul № 20. [Russian]*

УДК 616.831.9-002-06:616.8-009-053.3]-07:577.112.386.2]:517

МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАК ПРЕДИКТОРА РАЗВИТИЯ МЕНИНГИТА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Волотко Л. А.

Резюме. Основной причиной развития неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии является гипоксия, которая приводит к нарушению окислительных процессов и развитию ацидоза, снижению энергетического баланса клетки, избытку возбуждающих нейромедиаторов, нарушению метаболизма глии и нейронов. Избыток гомоцистеина может индуцировать каскад событий в нейронах гиппокампа, за счет образования в ответ на возникновение острого бактериального менингита и накапливаясь в центральной нервной системе, достигая нейротоксических уровней. Понимание патологических механизмов неонатального ишемического повреждения головного мозга поможет оптимизировать лечение и снизить степень поражения центральной нервной системы.

Цель исследования – оценить уровень гомоцистеина в сыворотке крови как предиктора развития менингита у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы с использованием математического анализа.

Материалы и методы исследования: клиничко-анамнестические (данные субъективного и объективного обследования), лабораторные (биохимические, иммунологические методы, метод иммуноферментного анализа), инструментальные (нейросонография), методы математической статистики. Статистическую обработку всех полученных результатов проводили с использованием лицензионного пакета программ Statistica 13.0 (StatSoftInc, серийный номер JPZ8041382130ARCN10-J) и MS Excel.

Установлено, что направление связи между уровнем гомоцистеина и гемоглобином и сроком гестации прямой, а с уровнем билирубина обратный. Использование линейного регрессионного анализа позволило прогнозировать значение гомоцистеина по известным значениям одной или нескольких переменных-предикторов. Был проведен ROC анализ, который позволил оценить диагностическую значимость уровня гомоцистеина как индикатора оксидантного стресса и выразить ее в некоторых интегральных показателях.

Проведенный анализ показал, что высокий уровень гомоцистеина у новорожденных может рассматриваться как статистически значимый индикатор оксидантного стресса и предиктор развития менингита у недоношенных детей. Вероятность развития менингита у преждевременно рожденных детей с высоким уровнем гомоцистеина в 1,15 раз больше, чем у доношенных с синдромами поражения центральной нервной системы ($p > 0,05$) и в 8 раз выше ($p < 0,05$), чем у доношенных относительно здоровых детей.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, менингит, ROC анализ, линейный регрессионный анализ.

UDC 616.831.9-002-06:616.8-009-053.3]-07:577.112.386.2]:517

Mathematical Analysis of Evaluating the Homocystein Level in Serum as a Predictor of Meningitis Development in Newborn with Hypoxic-Ischemic Injury of the Central Nervous System

Volotko L. O.

Abstract. The main reason for the development of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy is inadequate oxygen supply to brain tissue, due to a combination of hypoxemia and ischemia. Hypoxia leads to disruption of oxidative processes and the development of acidosis, decreased energy balance of the cell, an excess of excitatory neurotransmitters, impaired metabolism of glia and neurons. Excess homocysteine can also induce a cascade of events in hippocampal neurons, producing in response to acute bacterial meningitis and accumulating in the central nervous system, reaching neurotoxic levels. Understanding the pathological mechanisms of neonatal ischemic Brain injury will help optimize treatment and reduce the degree of hypoxic-ischemic damage.

The purpose of the study was to assess the level of homocysteine in the blood serum as a predictor of the development of meningitis in newborns with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system using mathematical analysis.

Material and methods. The following research methods were used in the course of work: clinical-anamnestic (subjective and objective examination data), laboratory (biochemical, immunological method, enzyme-linked immunosorbent assay method), instrumental (neurosonography), methods of mathematical statistics.

Statistical processing of all obtained results performed on a personal computer using the license software package Statistics 13.0 (StatSoftInc, serial number JPZ8041382130ARCN10-J) and MS Excel. We used the following methods of statistical analysis in the study: descriptive statistics, parametric and nonparametric methods of comparison of mean groups, correlation analysis, multiple linear and logistic regression analysis, utility statistics: odds ratio, relative risk, ROC analysis.

Results and discussion. The relationship between homocysteine and hemoglobin and gestational age was found to be direct and reversed with bilirubin. The use of linear regression analysis allowed predicting the value of homocysteine by known values of one or more predictor variables. A ROC analysis was performed to assess the diagnostic significance of homocysteine levels as an indicator of oxidative stress and to express it in some integral indicators.

Conclusion. The analysis showed that high levels of homocysteine in newborns can be considered as a statistically significant indicator of oxidative stress and a predictor of meningitis in premature infants. The probability of developing meningitis in premature infants with high homocysteine levels is 1.15 times higher than in full-term infants with central nervous system lesions ($p > 0.05$) and 8 times higher ($p < 0.05$) than in full-term relatively healthy infants.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, meningitis, homocysteine, ROC analysis, linear regression analysis.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 30.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування