

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.3.006>  
УДК 616.24-002-056.7-053.32-036:613.952



Горячко А.Н. ✉, Сукало А.В., Павлович Т.П.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Модель определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования – Горячко А.Н., Сукало А.В.; сбор информации и обработка – Горячко А.Н.; статистическая обработка данных – Горячко А.Н., Павлович Т.П.; написание текста – Горячко А.Н.; редактирование текста – Сукало А.В., Павлович Т.П.

Подана: 22.04.2022

Принята: 26.09.2022

Контакты: goryachko1966@mail.ru

### Резюме

**Цель.** Разработать математическую модель для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

**Материалы и методы.** Обследовано 168 недоношенных новорожденных, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных.

**Результаты.** Проведен сравнительный анализ 214 факторов анамнеза жизни, исходов предыдущих беременностей, осложнений настоящей беременности, результатов клинических и лабораторных методов исследования у новорожденных в первые трое суток жизни. По результатам ROC-анализа для модели с универсальным критерием коэффициента  $\chi^2=116,87$ ,  $p<0,001$ , чувствительностью, равной 87,6%, специфичностью – 85,5% и площадью под ROC-кривой –  $AUC=0,93\pm0,048$  (0,89–0,97),  $p<0,001$ , были рассчитаны пороговые значения для наиболее значимых факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела: изменение объема околоплодных вод – 0,101, изменение воспалительного характера в плаценте – 0,016, дыхательная недостаточность III степени – 0,114, асфиксия – 0,058, гемодинамические нарушения с гипотензией – 0,06, лейкопения или лейкоцитоз – 0,051, тромбоцитопения – 0,023, высокий уровень С-реактивного белка – 0,021.

**Выводы.** Применение модели позволит выделить недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и пороговым значением  $\geq 0,73$  в группу риска по врожденной пневмонии.

**Ключевые слова:** математическая модель, врожденная пневмония, факторы риска, недоношенные новорожденные, ROC-анализ

Harachka A. ✉, Sukalo A., Pavlovich T.  
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Model for Determining the Probability of Congenital Pneumonia in Premature Newborns with Very Low and Extremely Low Birth Weight

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** study concept and design – Goryachko A., Sukalo A.; information collection and processing – Goryachko A.; statistical data processing – Goryachko A., Pavlovich T.; text writing – Goryachko A.; text editing – Sukalo A., Pavlovich T.

Submitted: 22.04.2022

Accepted: 26.09.2022

Contacts: goryachko1966@mail.ru

### Abstract

---

**Purpose.** To develop a mathematical model for determining the probability of congenital pneumonia in premature newborns with very low and extremely low body weight.

**Materials and methods.** 168 premature newborns were examined in the department of anesthesiology and resuscitation and the pediatric department for premature newborns.

**Results.** A comparative analysis of 214 factors of life history, outcomes of previous pregnancies, complications of the present pregnancy, and results of clinical and laboratory examination methods in newborns in the first three days of life was carried out. According to the results of the ROC analysis for the model with the universal criterion of the coefficient  $\chi^2=116.87$ ,  $p<0.001$ , sensitivity equal to 87.6%, specificity = 85.5%, and the area under the ROC curve  $AUC=0.93\pm0.048$  (0.89–0.97),  $p<0.001$ , threshold values were calculated for the most significant factors associated with congenital pneumonia development in premature newborns with very low and extremely low body weight such as: changes in amniotic fluid volume – 0.101, placental inflammatory changes – 0.016, respiratory failure of the III degree – 0.114, asphyxia – 0.058, hemodynamic disorders with hypotension – 0.06, leukopenia or leukocytosis – 0.051, thrombocytopenia – 0.023, high C-reactive protein level – 0.021.

**Conclusions.** The model application would allow assignment of premature newborns with very low and extremely low birth weight and a threshold value of  $\geq 0.73$  in the risk group for congenital pneumonia.

**Keywords:** mathematical model, congenital pneumonia, risk factors, premature newborns, ROC analysis

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Приоритетной деятельностью любого государства является охрана здоровья матери и ребенка. С появлением современных технологий новым направлением в медицине должна стать персонализированная педиатрия, основанная на доклиническом выявлении предикторов скрытой патологии у детей задолго до проявления симптомов заболевания. Разработка диагностических программ с превентивно-профилактической направленностью в рамках индивидуального подхода к

ребенку из группы риска будет содействовать установлению более полного и точного диагноза [1, 2].

Одной из четырех основ персонифицированной медицины является математическое моделирование с созданием компьютерных программ. Применение математических моделей не только ускорит процесс расшифровки данных и постановку диагноза на ранних стадиях заболевания, но и будет способствовать накоплению и передаче информации. Результаты компьютерной обработки в последующем могут использоваться для создания единых информационных баз, необходимых для мониторинга индивидуального здоровья [3–5].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать математическую модель для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 168 недоношенных новорожденных, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя». Дети поступали на лечение и выхаживание из 22 роддомов и отделений анестезиологии и реанимации учреждений здравоохранения Республики Беларусь в период с 2017 по 2019 г.

Тип исследования – случай – контроль. Все новорожденные были разделены на две группы.

Исследуемую группу составили 113 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией. Младенцы родились в сроке гестации  $28,5 \pm 2,16$  (28,1–28,9) недели с массой тела  $1076,0 \pm 273,18$  (1023,9–1128,1) г, длиной тела  $36,1 \pm 3,88$  (35,4–36,8) см, окружностью головы  $26,2 \pm 2,32$  (25,7–26,6) см, окружностью груди  $23,4 \pm 2,32$  (23,0–23,9) см.

В связи с невозможностью набрать группу условно здоровых недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в качестве группы сравнения были взяты 55 недоношенных младенцев с низкой массой тела при рождении, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией. Срок гестации составил  $34,4 \pm 1,80$  (33,9–34,9) недели, масса тела –  $2114,7 \pm 306,85$  (2029,8–2199,6) г, длина тела –  $44,3 \pm 2,82$  (43,5–45,1) см, окружность головы –  $31,6 \pm 1,51$  (31,2–32,0) см, окружность груди –  $29,5 \pm 2,15$  (28,9–30,1) см.

Критериями постановки диагноза «врожденная пневмония» являются: клинические и лабораторные данные, наличие инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые 72 часа жизни. Критерии исключения: антенатально выявленные пороки развития, наличие генетических заболеваний и хромосомной патологии, рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

С целью выявления дефектов материнской поверхности во всех случаях после родов проводили макроскопическое исследование последа, который для дальнейшего гистологического исследования отправлялся в Городское клиническое патологоанатомическое бюро г. Минска.

Средний возраст матерей новорожденных исследуемой группы составил  $31,9 \pm 5,14$  (30,9–32,9) года, группы сравнения –  $30,6 \pm 4,94$  (29,2–31,9) года. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакетов программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивали тестами Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее и его среднеквадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ) с указанием доверительного интервала ( $\pm 95,5\%$  CI), критерий Стьюдента ( $t$ ), при отличном от нормального – медиану ( $Me$ ) и интерквартильный размах (25%; 75%), критерий Манна – Уитни ( $U$ ). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовали метод хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) или точный критерий Фишера ( $F$ ). При статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов ( $OR$ ) с доверительным интервалом ( $\pm 95\%$  CI). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [6].

Прогностическая ценность каждого из факторов и их совокупность оценивались с помощью бинарной логистической регрессии, отсутствия между факторами статистически значимых корреляционных связей, отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия ( $-2LL$ ) и меры определенности ( $R^2$  Нэйджелкерка) анализа ROC-кривой [7].

Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие родителей на выполнение исследований были утверждены на заседании комиссии по медицинской этике ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Для каждого из обследованных новорожденных получено информированное согласие законных представителей на участие в исследовании.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей новорожденных исследуемой группы и группы сравнения статистически значимых различий между факторами не выявила.

При анализе осложнений настоящей беременности у 20 (17,7%) матерей новорожденных исследуемой группы по сравнению с 2 (3,6%) матерями из группы сравнения статистически значимо чаще наблюдалось изменение объема околоплодных вод (мало- или многоводие) (ИООВ) ( $F=0,04$ ,  $p=0,007$ ,  $OR=5,70$  (4,76–6,82)) [8, 9].

С учетом клинических рекомендаций Российского общества неонатологов проведен сравнительный анализ более 170 постнатальных факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у новорожденных [10].

У 70 (61,9%) матерей исследуемой группы по сравнению с 23 (41,8%) женщинами группы сравнения статистически значимо чаще были выявлены изменения в плаценте воспалительного характера (ИПВХ) ( $\chi^2=6,07$ ,  $p=0,014$ ,  $OR=2,26$  (1,80–2,84)) [11, 12].

Проведен анализ клинических проявлений и лабораторных данных в первые 72 часа жизни новорожденного ребенка.

При оценке шкалы Апгар у 102 (90,3%) недоношенных новорожденных исследуемой группы по сравнению с 15 (27,3%) младенцами группы сравнения статистически значимо чаще в первые минуты жизни регистрировалась асфиксия ( $\chi^2=69,43$ ,  $p<0,001$ ,  $OR=24,73$  (14,58–41,91)).

У недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в первые трое суток жизни наблюдалась дыхательная недостаточность (ДН) III степени – 111 (98,2%) против 25 (45,5%) младенцев группы сравнения ( $\chi^2=66,82$ ,  $p<0,001$ , OR=66,60 (17,36–255,29)), и гемодинамические нарушения кровообращения с гипотензией (ГНКГ), потребовавшие использования кардиотонической терапии – 97 (85,8%) против 14 (25,5%) младенцев соответственно ( $\chi^2=60,18$ ,  $p<0,001$ , OR=17,75 (11,64–25,05)) [10, 13].

Проведен сравнительный анализ гематологических показателей новорожденных в первые трое суток жизни и определены прогностически значимые показатели. В анализе периферической крови младенцев исследуемой группы по сравнению с группой сравнения статистически значимо чаще наблюдались изменения содержания лейкоцитов (лейкопения или лейкоцитоз – ЛПЛЦ) (OR=9,15 (7,78–10,75)), абсолютного количества нейтрофилов (нейтропения и нейтрофилез) (OR=13,05 (11,20–15,20)), сдвиг нейтрофильного индекса (OR=8,73 (7,42–10,27)), тромбоцитопения (ТП) (OR=4,40 (3,67–5,28)). В биохимических показателях крови статистически значимо чаще у 38 (33,6%) новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела по сравнению с 6 (10,9%) группы сравнения регистрировался высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) (OR=4,14 (3,44–4,98)) (табл. 1) [10, 13, 14].

По результатам расчетов отношения шансов выбраны наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. С учетом объема исследуемых, исключения из модели факторов со средними и сильными корреляционными связями на основании бинарной логистической регрессии отобрана прогностическая модель с наиболее высоким уровнем предсказательности – 93,1% ( $\chi^2=116,87$ ,  $p<0,001$ ,  $-2LL=95,586$ ,  $R^2=0,698$ ) (табл. 2, 3).

**Таблица 1**  
**Гематологические показатели новорожденных в первые двое суток жизни, абс. (%)**  
**Table 1**  
**Hematological parameters of newborns in the first two days of life, abs. (%)**

| Показатели                                                                                       | Группы             |                 | Статистическая значимость различий | OR ( $\pm 95$ CI)      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                  | Исследуемая, n=113 | Сравнения, n=55 |                                    |                        |
| Лейкоциты ( $<5 \times 10^9/\text{л}$ или $>30 \times 10^9/\text{л}$ )                           | 29 (25,7)          | 2 (3,6)         | F=0,07, $p<0,001$                  | OR=9,15 (7,78–10,75)   |
| Абсолютное количество нейтрофилов ( $<1,1 \times 10^9/\text{л}$ или $>20 \times 10^9/\text{л}$ ) | 22 (19,5)          | 1 (1,8)         | F=0,06, $p<0,001$                  | OR=13,05 (11,20–15,20) |
| Нейтрофильный индекс ( $>0,2$ )                                                                  | 28 (24,8)          | 2 (3,6)         | F=0,07, $p<0,001$                  | OR=8,73 (7,42–10,27)   |
| Тромбоцитопения ( $<150 \times 10^9/\text{л}$ )                                                  | 29 (25,7)          | 4 (7,3)         | F=0,05, $p=0,003$                  | OR=4,40 (3,67–5,28)    |
| С-реактивный белок ( $>6 \text{ мг/л}$ )*                                                        | 38 (33,6)          | 6 (10,9)        | $\chi^2=9,88$ , $p=0,002$          | OR=4,14 (3,44–4,98)    |

Примечание: \* повышенный уровень С-реактивного белка в крови (верхняя граница нормативных значений СРБ определяется используемым методом и типом анализатора).

Таблица 2  
Переменные в уравнении прогностической модели  
Table 2  
Variables in predictive model equation

| Переменные     | B      | S. E. | Wald   | df | Sig   | EXP (B) | 95 % CI for EXP (B) |        |
|----------------|--------|-------|--------|----|-------|---------|---------------------|--------|
|                |        |       |        |    |       |         | Lower               | Upper  |
| ДН III степени | 2,536  | 0,923 | 7,551  | 1  | 0,006 | 12,625  | 2,069               | 77,035 |
| ИООВ           | 2,404  | 1,193 | 4,058  | 1  | 0,044 | 11,066  | 1,067               | 114,74 |
| ГНКГ           | 1,834  | 0,567 | 10,451 | 1  | 0,001 | 6,260   | 2,059               | 19,032 |
| Асфиксия       | 1,805  | 0,572 | 9,963  | 1  | 0,002 | 6,079   | 1,982               | 18,646 |
| ЛПЛЦ           | 1,660  | 1,044 | 2,528  | 1  | 0,112 | 5,261   | 0,679               | 40,731 |
| ТП             | 0,859  | 0,871 | 0,971  | 1  | 0,325 | 2,360   | 0,428               | 13,022 |
| СРБ            | 0,736  | 0,668 | 1,212  | 1  | 0,271 | 2,087   | 0,563               | 7,736  |
| ИПВХ           | 0,484  | 0,548 | 0,781  | 1  | 0,377 | 1,623   | 0,554               | 4,752  |
| Константа      | -4,588 | 1,017 | 20,343 | 1  | 0,000 | 0,010   |                     |        |

Таблица 3  
Параметры прогностической модели развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела  
Table 3  
Parameters of prognostic model of congenital pneumonia in premature newborns with very low and extremely low body weight

|                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Модель                                                                                                                                                                                                                                         |
| $p = 1 / (1 + e^{(-4,59 + 2,54 \times \text{ДН III} + 2,40 \times \text{ИООВ} + 1,83 \times \text{ГНКГ} + 1,81 \times \text{асфиксия} + 1,66 \times \text{ЛПЛЦ} + 0,86 \times \text{ТП} + 0,74 \times \text{СРБ} + 0,48 \times \text{ИПВХ})})$ |

Для качественных факторов (ДН III степени, ИООВ, ГНКГ, асфиксия, ИПВХ) наличие признака шифруется как «1», отсутствие – «0». Количественные показатели, выходящие за нормативные границы (ЛПЛЦ, ТП, СРБ), шифруются как «1», если в пределах нормативных границ – «0».

Определено пороговое значение  $\geq 0,73$ , при котором наиболее оптимальны чувствительность и специфичность, превышение которого указывает на высокую вероятность развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Чувствительность, или доля положительных результатов, которая идентифицирована как заболевание, равна 87,6%. Специфичность, или доля отрицательных результатов, которая идентифицирована как здоровые, составила 85,5% при  $AUC = 0,93 \pm 0,048$  (0,89–0,97),  $p < 0,001$ .

Разработана компьютерная программа сопровождения для врачей с возможностью определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Программа доступна на сайтах: <http://pneu.bsmu.by>; <https://www.bsmu.by> в меню Врач/Провизор: «Диагностика врожденной пневмонии».

С помощью программы сопровождения для математической модели рассчитаны пороговые значения прогностически значимых факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

## ■ ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного исследования установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела: из осложнений настоящей беременности – изменение объема околоплодных вод; по результатам гистологического исследования плаценты – изменения воспалительного характера; по клиническим данным младенца в первые трое суток жизни – наличие дыхательной недостаточности тяжелой степени, асфиксия и гемодинамические нарушения с гипотензией; по лабораторным – лейкопения или лейкоцитоз, тромбоцитопения и высокий уровень С-реактивного белка.
2. С помощью программы сопровождения рассчитаны пороговые значения для следующих показателей: изменение объема околоплодных вод – 0,101, изменение в плаценте воспалительного характера – 0,016, дыхательная недостаточность III степени – 0,114, асфиксия – 0,058, гемодинамические нарушения с гипотензией – 0,06, лейкопения или лейкоцитоз – 0,051, тромбоцитопения – 0,023, высокий уровень С-реактивного белка – 0,021, что позволяет выделить недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и пороговым значением  $\geq 0,73$  в группу риска по врожденной пневмонии.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Suchkov S.V., Abje H., Antonova E.N., Barah P., Velichkovskij B.T., Galagudza M.M. et al. Personalized medicine as an updated model of the national health system. Part 1. Strategic aspects of infrastructure. *Ros vestn perinatol i pediatri*, 2017;62(3):7–14. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–623–7–14. (in Russian)
2. Galimzjanov H.M., Trizno N.N., Lopuhin Ju.M., Bodrova T.A., Notkins A.L., Suchkova E.N. et al. Predictive-preventive and personalized medicine as a new branch of healthcare and its prospects. *Astrakhan Medical Journal*, 2013;8(1):64–70. (in Russian)
3. Gorjachko A.N., Sukalo A.V. Express method for determining the probability of developing congenital pneumonia. *Zdorov'ya ditini*, 2020;15(2):120–126. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200275. (in Russian)
4. Oh S.M., Stefani K.M., Kim H.C. Development and Application of Chronic Disease Risk Prediction Models. *Yonsei Med J*, 2014;55(4):853–860. DOI: 10.3349/ymj.2014.55.4.853.
5. Costigliola V. Healthcare Overview: New perspectives, Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine, Springer Science Business Media Dordrecht 2012; 415–421.
6. Rebrova O.Ju. *Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica application software package*. Moscow: MediaSfera, 2002; 312. (in Russian)
7. Petri A., Sjebin K. *Visual medical statistics*. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 216. (in Russian)
8. McGuire W. Infection in the preterm infant. *BMJ*, 2004;2:329–341. DOI: 10.1136/bmj.329.7477.1277.
9. Mudrov V.A. Possibilities of modifying methods for determining the volume of amniotic fluid. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2016;65(3):12–17. DOI: 10.17816/JOWD65312-17. (in Russian)
10. Antonov A.G., Baibarina E.N., Balashova E.N., Degtyarev D.N., Zubkov V.V., Ivanov D.O. et al. Congenital pneumonia (clinical guidelines). *Neonatology. News, opinions, training*, 2017;4(18):133–148. DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00049. (in Russian)
11. Perepelica S.A., Golubev A.M., Moroz V.V., Alekseeva S.V., Mel'nichenko V.A. Inflammatory changes in the placenta and bacterial infection in premature infants with respiratory failure. *General resuscitation*, 2012;8(3):18–24. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-18. (in Russian)
12. Nizjaeva N.V. Histological criteria for inflammatory changes in the fetal membranes of the placenta and umbilical cord. *International Journal of Applied and Fundamental Research*, 2018;3:180–188. DOI: 10.17513/mjfp.12172. (in Russian)
13. Shabalov N.P. *Neonatology*. M.: MEDpress-inform, 2004; 608. (in Russian)
14. Rooz R. et al. *Practical recommendations: trans. from German*. M.: Medical literature, 2011; 592. (in Russian)