

# MEDICAL SCIENCES

## VALIDITY OF THE EXPRESS METHOD WITH A COMPUTER SUPPORT PROGRAM TO DETERMINE THE PROBABILITY OF DEVELOPING CONGENITAL PNEUMONIA IN PREMATURE NEWBORNS WITH LOW BIRTH WEIGHT

**Harachka Aliaksandr Mikalaevich**

*Belarusian State Medical University, 1st Department of Children's Diseases, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the, Dzerzhinsky Ave., 83. Minsk, 220083, Belarus.*

## ВАЛИДНОСТЬ ЭКСПРЕСС-МЕТОДА С КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММОЙ СОПРОВОЖДЕНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

**Горячко Александр Николаевич**

*Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, кандидат медицинских наук, доцент, пр. Дзержинского, 83. Минск, 220083, Беларусь.*

### Abstract

**Background.** With the development of personalized medicine based on the achievements of fundamental science, there is a need to introduce the acquired knowledge into practical healthcare. **Objective.** To evaluate the validity of the express method with a computer support program to determine the probability of developing congenital pneumonia in premature newborns with low birth weight. **Materials and methods.** A comparative analysis of 214 life history data, outcomes of previous pregnancies, complications of present pregnancy in mothers, clinical and laboratory methods of research in 172 premature infants with low body weight who were in the department of anesthesiology and intensive care (with wards for newborns) and the pediatric department for premature newborns in the first three days of life was carried out. **Results.** According to the data of a comprehensive examination of 108 premature newborns with low birth weight, a mathematical model ( $z$ ) of the express method  $z = -1.56 + 1.53SM + 2.76NP + 1.01CFPI + 0.87SRGF + 0.63TTP + 2.42RFIII$  was developed with a universal coefficient  $\chi^2 = 46.84$ ,  $p < 0.001$ , sensitivity – 76.4%, specificity – 83.0%, the area under the ROC curve  $AUC = 0.84 \pm 0.056$  (0.76–0.91),  $p < 0.001$  and a computer support program to determine the probability of developing congenital pneumonia (<http://pneu.bsmu.by>). The power test was carried out with an additional set of 64 premature newborns with low birth weight, not included in the resulting model. **Conclusions.** According to the results of the study of the power of the express method, the sensitivity was 0.94, the specificity was 0.63, the prognostic significance of a positive test result was 0.71, the prognostic significance of a negative test result was 0.91 and the likelihood ratio was 2.50, which indicates the high validity of the proposed model.

### Аннотация

**Актуальность.** С развитием персонализированной медицины, основанной на достижениях фундаментальной науки, возникает потребность во внедрение полученных знаний в практическое здравоохранение. **Цель.** Оценить валидность экспресс-метода с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении. **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ 214 данных анамнеза жизни, исходов предыдущих беременностей, осложнений настоящей беременности у матерей, клинических и лабораторных методов исследования у 172 недоношенных новорожденных с низкой массой тела, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных в первые трое суток жизни. **Результаты.** По данным комплексного обследования 108 недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении разработана математическая модель ( $z$ ) экспресс-метода  $z = -1,56 + 1,53CB + 2,76NB + 1,01XФПН + 0,87СЗРП + 0,63УПБ + 2,42ДНП$  с универсальным коэффициентом  $\chi^2 = 46,84$ ,  $p < 0,001$ , чувствительностью – 76,4%, специфичностью – 83,0%, площадью под ROC-кривой  $AUC = 0,84 \pm 0,056$  (0,76–0,91),  $p < 0,001$  и компьютерная программа сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии (<http://pneu.bsmu.by>). Проверка мощности проведена с дополнительным набором 64 недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении, не включенных в полученную модель. **Выводы.** По итогам исследования мощности экспресс-метода получена чувствительность равная 0,94, специфичность – 0,63, прогностическая значимость положительного результата теста – 0,71, прогностическая значимость отрицательного результата теста – 0,91 и отношение правдоподобия – 2,5, что свидетельствует о высокой валидности предлагаемой модели.

**Keywords:** premature newborns, validity, congenital pneumonia, ROC analysis, mathematical model, computer program.

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, валидность, врожденная пневмония, ROC-анализ, математическая модель, компьютерная программа.

### Введение

В современной системе здравоохранения большое внимание уделяется отрасли персонифицированной медицины. Одной из направлений данного блока является раннее выявление признаков заболевания и последующим использованием превентивно-профилактических мероприятий, способность стабилизировать показатели заболеваемости и снижения инвалидности. Такой подход к ведению пациента имеет высокий экономический эффект, который заключается в снижении расходов на один койко-день при лечении уже заболевших людей [1-3]. Состояние здравоохранения является крайне важным фактором, влияющим на обеспечение национальной биобезопасности. В сфере охраны здоровья такая форма безопасности предоставляет конкурентное преимущество в условиях глобализации, так как здоровье во всем мире первым входит в индекс человеческого развития – универсального показателя уровня общественного развития той или иной страны [4,5].

Недоношенность в преморбидном фоне человека и ее катанестические последствия имеет большое значение в формировании здоровья популяции. Улучшение методов диагностики, лечения заболеваний неонатального периода, а также качества выхаживания недоношенных детей позволит снизить уровень инвалидности взрослого населения и увеличить его средний трудоспособный возраст.

**Цель исследования.** Оценить валидность экспресс-метода с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении.

### Материалы и методы

Проведено обследование 172 недоношенных новорожденных, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ГУ «РНПЦ «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 2022 гг. Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие родителей для участия в исследовании были утверждены на заседании комиссии по медицинской этике ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Для разработки математической модели в первой исследуемой группе наблюдались 55 недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств (СДР), родившихся в сроке гестации 35,0 (33,0–36,0) недель, массой тела 2080,0 (1870,0–2420,0) г, длиной тела 45,0 (42,0–46,0) см, окружностью головы 31,0 (31,0–33,0) см и окружностью груди 30,0 (28,0–31,0) см.

В первую группу сравнения вошли 53 недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении и СДР, родившихся в сроке гестации 35,0 (35,0–36,0) недель, массой тела 2300,0 (2140,0–2400,0) г, длиной тела 45,0 (45,0–47,0) см, окружностью головы 32,0 (31,0–33,0) см и окружностью груди 30,0 (29,0–30,0) см.

При оценке показателей физического развития и срока гестации недоношенных новорожденных с низкой массой тела обеих групп статистически значимых различий не выявлено.

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

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Для определения различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) или критерия Фишера (F), при статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом ( $\pm 95\%$  ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Построение ROC-кривой осуществлялось с помощью уравнения логистической регрессии. По их данным компьютерной программой рассчитывались таблицы с переменными по Вальду, позволяющие построить математическую модель (z). Выбор модели осуществлялся на основании чувствительности, специфичности, оценки площади под ROC-кривой (AUC) с доверительным интервалом ( $\pm 95\%$  ДИ), учетом расчетных параметров удвоенного логарифма функции правдоподобия ( $-2LL$ ) и меры определенности ( $R^2$  Нэйджелкерка). Проверка мощности математической модели проводилась на основании результатов чувствительности, специфичности, прогностической значимости положительного результата теста, прогностической значимости отрицательного результата теста и отношения правдоподобия [6,7].

С целью практического использования и вычисления вероятности (p) на основании ROC-анализа и полученных математических моделей использовалась формула  $p = e^z / (1 + e^z)$  для компьютера и программ сопровождения с возможностью дистанционного подключения. Для демонстрации показателей и возможности механического расчета (с помощью инженерного калькулятора) применялась упрощенная модификация данной формулы  $p = 1 / (1 + e^{-z})$  [8-10].

Для получения высокой точности p расчет всех показателей и программы сопровождения проводился нами только в компьютерной версии  $p = e^z / (1 + e^z)$ .

**Результаты и их обсуждение**

Выявлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонией у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении: из акушерско-гинекологического и соматического анамнеза жизни матери – неразвивающаяся беременность (НБ) ( $F=0,15$ ,  $p<0,001$ ,  $OШ=13,46$  (10,11–7,91)) и самопроизвольный выкидыш (СВ) ( $F=0,05$ ,  $p=0,033$ ,  $OШ=3,79$  (2,69–5,35)); из осложнений беременности – синдром задержки роста плода (СЗРП) ( $F=0,07$ ,  $p=0,008$ ,  $OШ=11,56$  (8,70–15,35)), хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) ( $\chi^2=6,20$ ,  $p=0,013$ ,  $OШ=3,47$  (2,48–4,87)), угроза прерывания

беременности (УПБ) ( $\chi^2=5,36$ ,  $p=0,021$ ,  $OШ=2,73$  (1,76–4,23)); по результатам гистологического исследования плаценты – изменения в плаценте воспалительного характера (ИПВХ) ( $F=0,18$ ,  $p<0,001$ ,  $OШ=11,98$  (8,84–16,23)); из клинических проявлений у новорожденного в первые 72 часа жизни – ДН III степени (ДНIII) ( $F=0,23$ ,  $p<0,001$ ,  $OШ=21,25$  (15,69–28,77)) и искусственная вентиляция легких ( $\chi^2=14,74$ ,  $p<0,001$ ,  $OШ=6,90$  (5,01–9,49)) [11].

На основании бинарной логистической регрессии и вышеперечисленных факторов, представленных в таблице 1, выведена математическая формула с универсальным коэффициентом  $\chi^2=46,84$ ,  $p<0,001$ .

Таблица 1

**Переменные в уравнении экспресс-метода для недоношенных с низкой массой тела при рождении**

Переменная	B	S. E.	Wald	df	Sig	EXP (B)	95% CI for EXP (B)	
							Lower	Upper
НБ	2,76	1,13	5,93	1	0,015	15,83	1,71	146,14
ДНIII	2,42	0,70	11,82	1	0,001	11,26	2,83	44,75
СВ	1,53	0,78	3,85	1	0,050	4,61	1,00	21,22
ХФПН	1,01	0,62	2,62	1	0,105	2,74	0,81	9,26
СЗРП	0,87	1,30	0,44	1	0,506	2,38	0,19	30,64
УПБ	0,63	0,50	1,64	1	0,200	1,88	0,72	4,97
Константа	-1,56	0,43	13,36	1	0,000	0,209	–	–

Значения отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия  $-2LL=102,844$  и меры определенности  $R^2=0,469$  подтверждают высокую статистическую значимость переменных модели по Вальду.

Получена математическая формула для недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении:

$$z = -1,56 + 1,53СВ + 2,76НБ + 1,01ХФПН + 0,87СЗРП + 0,63УПБ + 2,42ДНIII,$$

где: СВ – самопроизвольный выкидыш в анамнезе, НБ – неразвивающаяся беременность, ХФПН – хроническая фетоплацентарная недоста-

точность в настоящую беременность, СЗРП – синдром задержки роста плода в настоящую беременность, УПБ – угроза прерывания беременности, ДНIII – дыхательная недостаточность III степени.

В случае, если величина показателя  $p$  равна либо больше установленного порогового значения ( $\geq 0,49$ ), вероятность развития врожденной пневмонии высокая. Определена чувствительность, равная 76,4%, специфичность – 83,0% и площадь под ROC-кривой  $AUC=0,84 \pm 0,056$  (0,76–0,91),  $p<0,001$  [12].

На основании ROC-анализа разработана компьютерная программа сопровождения (<http://pneu.bsmu.by>), позволяющая дистанционно проводить расчет вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении, Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Классификационная таблица распределения компонентов экспресс-метода**

Группа наблюдения	Прогнозируемый вариант		Прогнозируемый процент
	Группа		
	сравнения	исследуемая	
Сравнения	45	8	84,9%
Исследуемая	15	40	72,7%
Общий процент	–	–	78,8%

Для проверки мощности модели был проведен дополнительный набор 64 недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении, не включенных в ранее полученную модель.

Вторую исследуемую группу составили 32 новорожденных с врожденной пневмонией, низкой массой тела при рождении и СДР, родившихся в сроке гестации 35,0 (32,5–36,0) недель с массой

тела 2040,0 (1790,0–2395,0) г, длиной тела 44,0 (43,0–47,0) см, окружностью головы 31,5 (30,0–33,0) см и окружностью груди 29,0 (26,5–31,0) см.

Во вторую группу сравнения включены 32 недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении и СДР, родившихся в сроке гестации 35,0 (35,0–36,0) недель с массой тела 2285,0 (1970,0–2410,0) г, длиной тела 46,0 (45,0–48,0) см,

окружностью головы 32,0 (32,0–33,0) см и окружностью груди 30,0 (28,5–31,0) см.

Параметры экспресс-метода определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела

при рождении полученные с применением компьютерной программы сопровождения представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Показатели метода определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении, абс. (%)**

Показатель	Вторая исследуемая группа, n=32	Вторая группа сравнения, n=32
СВ	8 (25,0)	1 (3,1)
НБ	6 (18,8)	1 (3,1)
ХФПН	24 (75,0)	11 (34,4)
УПБ	22 (68,8)	14 (43,8)
СЗРП	16 (50,0)	5 (15,6)
ИПВХ	16 (50,0)	1 (3,1)
ДН III степени	17 (53,1)	0 (0,0)

Результаты компьютерной программы сопровождения (<http://pneu.bsmu.by>) 64 недоношенных новорожденных с низкой массой тела представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Классификационная таблица распределения компонентов проверки мощности экспресс-метода**

Группа наблюдения	Прогнозируемый вариант		
	Группа		Прогнозируемый процент
	сравнения	исследуемая	
Сравнения	20	12	62,5%
Исследуемая	2	30	93,8%
Общий процент	–	–	78,2%

Сравнительный анализ общего прогнозируемого процента (78,8%) у недоношенных новорожденных с низкой массой тела экспресс-метода и общего прогнозируемого процента (78,2 %) недоношенных групп для проверки мощности не имел статистически значимых различий.

При проверке мощности экспресс-метода получен следующий результат: чувствительность равная 0,94, специфичность – 0,63, прогностическая значимость положительного результата теста – 0,71, прогностическая значимость отрицательного результата теста – 0,91 и отношение правдоподобия – 2,50.

#### Заключение

Результаты внешней валидации свидетельствуют о высокой мощности экспресс-метода с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении.

Использование данной компьютерной программы в прикладной медицине позволит усовершенствовать практическую работу врача. Высокая достоверность в определении риска развития врожденной пневмонии среди недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении повысит уровень диагностики данного заболевания с первых суток жизни, тем самым уменьшит риск развития осложнений и длительность пребывания в стационаре, что снизит затраты здравоохранения у данной категории пациентов.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

#### References

1. PPPM (Predictive, Preventive and Personalized Medicine) as a New Model of the National and International Healthcare Services and Thus a Promising Strategy to Prevent a Disease: From Basics to Practice. *Inter J Clin Med.* 2014; 5 (14): 855-870. DOI:10.4236/ijcm.2014.514115
2. Agboola S.O., Ball M., Kvedar J.C., Jethwani K. The future of Connected Health in preventive medicine. *QJM.* 2013; 106(9): 791-794. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct088>.
3. Suchkov S.V., Abe H., Antonov E.N. et al. Personalized medicine as a renewable model of the national health care system. Part 2. Toward public and private partnership. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2017; 62(4):12-18. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-12-18.
4. Phillips K.A., Sakowski J.A., Trosman J., Douglas M.P., Liang S.-Y., Neu-mann P. The economic value of personalized medicine tests: what we know and what we need to know. *Genet Med.* 2014; 16 (3): 251-257.
5. Jakka S., Rossbach M. An economic perspective on personalized medicine. *HUGO J.* 2013; 7: 1. DOI:10.1186/1877-6566-7-1.

6. Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine: an annotated guide for authors, editors, and reviewers. - M. : Prakt. med., 2011. - 480 c.
7. Petrie A., Sabin K. Illustrative medical statistics. Moscow : GEOTAR-Media, 2015. - 2016 c.
8. Panina Y.S., Narkiewicz A.N., Dmitrenko D.V. Prediction of the course of mesial temporal lobe epilepsy using logistic regression methods and classification trees. *Doktor.Ru.* 2022; 21(4):30-35. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-30-35.
9. Gaisenok O.V. Analysis of prediction of detection of carotid atherosclerosis depending on gradations of lipoprotein levels. *Health risk analysis.* 2022; (3):133-142. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.13.
10. Serobabov A.S., Chebanenko E.V., Denisova L.A. et al. Development of an expert system for early disease diagnosis: primary processing software and detection of dependencies. *Omsk Scientific Bulletin.* 2018; 4(160):179-184. DOI: 10.25206/1813-8225-2018-160-179-184.
11. Goryachko AN, Sukalo AV Diagnostic significance of factors associated with the development of congenital pneumonia in premature newborns according to relative chance results. *Pediatrics. Eastern Europe.* 2018; 6(2):241-248.
12. Goryachko A.N., Sukalo A.V. Express method for determining the probability of congenital pneumonia in premature infants with low birth weight. *Zdorov'ya ditini.* 2021; 16(3):32-37. DOI: 10.22141/2224-0551.16.3.2021.233908.