

Научная статья

УДК 616.233/.24-007.17-053.32-039.4 (470.53)

DOI: 10.17816/pmj413120-128

РАННЕЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Пермякова^{1*}, О.Б. Бахметьева², М.А. Мамунц¹, А.Г. Кучумов³, К.А. Кошечкин⁴

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Пермский краевой перинатальный центр,

³Пермский национальный исследовательский политехнический университет,

⁴Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация

EARLY PREDICTION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN EXTREMELY PREMATURE INFANTS: A COHORT STUDY

A.V. Permyakova^{1*}, O.B. Bakhmetyeva², M.A. Mamunts¹, A.G. Kuchumov³, K.A. Koshechkin⁴

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm Regional Perinatal Center,

³Perm National Research Polytechnic University,

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

Цель. Разработка алгоритма раннего прогнозирования развития клинически значимой бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей.

© Пермякова А.В., Бахметьева О.Б., Мамунц М.А., Кучумов А.Г., Кошечкин К.А., 2024

тел. +7 (342) 244-05-35

e-mail: derucheva@mail.ru

[Пермякова А.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, ORCID: 0000-0001-5189-0347; Бахметьева О.Б. – ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0003-2343-3602; Мамунц М.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, ORCID: 0000-0001-5326-6740; Кучумов А.Г. – доктор физико-математических наук, доцент, профессор кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики, ORCID: 0000-0002-0466-175X; Кошечкин К.А. – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры информационных и интернет-технологий, ORCID: 0000-0001-7309-2215].

© Permyakova A.V., Bakhmetyeva O.B., Mamunts M.A., Kuchumov A.G., Koshechkin K.A., 2024

tel. +7 (342) 244-05-35

e-mail: derucheva@mail.ru

[Permyakova A.V. (*contact person) – DSc (Medicine), Head of the Department of Childhood Infectious Diseases, ORCID: 0000-0001-5189-0347; Bakhmetyeva O.B. – Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medical Aid, Resuscitation Anaesthetist, ORCID: 0000-0003-2343-3602; Mamunts M.A. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics with Polyclinic Pediatrics Course, ORCID: 0000-0001-5326-6740; Kuchumov A.G. – DSc (Physics and Mathematics), Associate Professor, Professor of the Department of Computational Mathematics, Mechanics and Biomechanics, ORCID: 0000-0002-0466-175X; Koshechkin K.A. – DSc (Pharmaceutics), Associate Professor, Professor of the Department of Information and Internet Technologies, ORCID: 0000-0001-7309-2215].

Материалы и методы. В ретроспективное исследование, проведенное в Пермском краевом перинатальном центре, были включены 226 глубоко недоношенных детей, со сроком гестации менее 31 недели, весом при рождении от 490 до 999 г., в возрасте от 0 до 7 дней, с наличием дыхательной недостаточности, потребовавшей аппаратной поддержки. Для построения прогностической модели использовались алгоритмы машинного обучения: логистическая регрессия, метод опорных векторов, метод случайного леса, метод градиентного бустинга. Использовали пять переменных характеристик: масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 5-й мин жизни, оценка по шкале Сильвермана, количество дней инвазивной ИВЛ, медианное значение доли кислорода во вдыхаемом воздухе, измеряемое ежедневно в первые семь дней жизни.

Результаты. На 36-й неделе постконцептуального возраста у 148 из 182 новорожденных исследуемой когорты (81,3 %) развилась бронхолегочная дисплазия (БЛД): у 15,4 % она была отнесена к легкой, у 29,7 % – к средней тяжести, и у 36,3 % – к тяжелой. Из четырех изученных алгоритмов прогнозирования в качестве итоговой выбрана модель логистической регрессии с метриками: AUC = 0,840, точность 0,818, чувствительность 0,972, специфичность 0,666. Прикладное применение результатов моделирования осуществлено в виде калькулятора вероятности.

Выводы. В раннем неонатальном периоде глубоко недоношенных детей для прогнозирования развития БЛД можно использовать сочетание клинических предикторов, таких как масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 5-й мин, оценка по шкале Сильверман, количество дней инвазивной ИВЛ, медианное значение доли кислорода во вдыхаемом воздухе измеряемое в первые семь дней жизни. Модель логистической регрессии показывает высокие значения чувствительности, которые позволяют минимизировать вероятность ошибки второго рода, что делает ее применение полезным в задачах раннего прогнозирования развития БЛД у глубоко недоношенных детей.

Ключевые слова. Бронхолегочная дисплазия, недоношенные, прогнозирование, машинное обучение.

Objective. To develop the model for early prediction of clinically significant bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants.

Materials and methods. 226 premature infants with gestational age less than 31 weeks, birth weight from 490 to 999 g, age from 0 to 7 days, and respiratory failure requiring ventilatory support (ventilator support) were included into a retrospective study conducted in the Perm Regional Perinatal Center. Machine learning algorithms such as logistic regression, support vector machine, random forest method, and gradient boosting method were used for the prognostic model building. Five variables were used: birth weight, Apgar score in the 5th minute of life, Silverman score, number of days of invasive ventilatory support, median oxygen fraction in the inhaled air measured daily during the first seven days of life.

Results. In the 36th week of postconceptional age 148 out of 182 infants (81.3 %) in the study cohort developed bronchopulmonary dysplasia (BPD), among them 15.4 % had a mild form, 29.7 % a moderate one, and in 36.3 % of patient it was severe. Among the four studied prediction algorithms, logistic regression model was chosen as the final model with metrics: AUC = 0.840, accuracy 0.818, sensitivity 0.972, specificity 0.666. The practical application of the modeling results was implemented in the form of a probability calculator.

Conclusions. In the early neonatal period of extremely premature infants, a combination of clinical predictors such as birth weight, Apgar score in the 5th minute of life, Silverman score, number of days of invasive ventilatory support, median oxygen fraction in the inhaled air measured during the first seven days of life can be used to predict the development of bronchopulmonary dysplasia. The logistic regression model shows high sensitivity that minimizes the probability of an error of second kind. Thus, its application is useful in the early prediction of bronchopulmonary dysplasia in premature infants.

Keywords. Bronchopulmonary dysplasia, prematurity, prediction, machine learning.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является одним из наиболее важных осложнений

преждевременных родов, поскольку имеет долгосрочные последствия [1]. Благодаря успехам современной неонатальной помощи выживаемость глубоко недоношенных детей

значительно улучшилась, что обусловило рост заболеваемости БЛД во всем мире [2]. Оптимизация стратегий профилактики и лечения БЛД базируется на научном прогнозировании вероятности ее развития, основной целью которого является обеспечение персонализированного подхода к каждому ребенку.

В последние годы было создано множество моделей прогнозирования БЛД. Например, Т.С. Kwok (2023) включил в обзор 64 исследования с использованием 53 прогностических моделей [3], Н.В. Peng (2022) описал 21 модель прогнозирования из 13 исследований [4], М. Romijn (2023) рассмотрел 65 исследований, в том числе 158 моделей разработки и 108 моделей, прошедших внешнюю проверку, однако проблема заключается в том, что существующие модели имеют разное качество и могут давать противоречивые результаты, что приводит к затруднениям относительно того, какую модель использовать или рекомендовать [5]. Математические подходы в медицинском прогнозировании включают в себя использование статистических методов и машинного обучения. С помощью статистических методов можно анализировать данные о заболеваниях, пациентах и эпидемиологические тренды для выявления паттернов и факторов, влияющих на здоровье. Машинное обучение позволяет создавать модели на основе больших объемов данных, что помогает в прогнозировании диагнозов, результатов лечения и возможных осложнений [6; 7]. За последние десять лет различные алгоритмы эффективно применялись для обработки данных, генерируемых в неонатологии, например, для прогнозирования гемодинамической значимости функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных [8; 9]. В 2021 г. в Дании предложили модель, основанную на машинном обучении опорных векторов, для прогнозирова-

ния возникновения БЛД путем объединения послеродовых клинических характеристик и количества содержания азота в выдыхаемом газе, точность модели достигала примерно 90 % [10]. В другом исследовании создали модель машинного обучения для прогнозирования тяжелой формы БЛД с использованием клинических данных и геномики, AUC модели составила 0,872 [11]. В настоящее время опубликованы результаты прогнозирования БЛД на основе технологий глубокого машинного обучения, в частности с помощью нейросетей [12; 13]. Традиционно все исследователи выявляют факторы риска развития БЛД, классифицируя недоношенных детей на наличие или отсутствие БЛД в 28 дней постнатального периода или 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ), а затем исследуют все факторы, влиявшие на риск до момента постановки диагноза. В большинстве моделей прогнозирования БЛД используются клинические показатели, включая пренатальные, перинатальные и постнатальные факторы. Хотя в большом количестве исследований делались попытки изучить корреляцию между биомаркерами и БЛД, лишь немногие биомаркеры были включены в модели прогнозирования (14). На сегодняшний день основными известными факторами риска развития БЛД, указанными в исследованиях, являются низкий вес при рождении, гестационный возраст, мужской пол, открытый артериальный проток, сепсис и искусственная вентиляция легких. Тем не менее, учитывая, что развитие БЛД обусловлено влиянием большого числа факторов, взаимосвязь которых между собой остается до сих пор спорной, оптимальный набор факторов, прогнозирующих развитие БЛД, пока неизвестен.

Цель исследования – разработка алгоритма раннего прогнозирования развития клинически значимой бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей.

В качестве гипотезы высказано предположение о существовании оптимального сочетания прогнозирующих признаков (предикторов), при котором вероятность развития БЛД будет наибольшей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное исследование проведенное в Пермском краевом перинатальном центре были включены 226 глубоко недоношенных детей, родившихся с октября 2015 г. по апрель 2020 г. Условия включения в группы наблюдения: срок гестации менее 31 недели, масса тела при рождении от 490 до 999 г возраст от 0 до 7 дней, дыхательная недостаточность, потребовавшая аппаратной поддержки (ИВЛ), основной диагноз согласно МКБ-10: Р 27.1 – бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде. Критерии исключения из исследования: тяжелые врожденные пороки развития, такие как хромосомные аномалии, врожденные заболевания легких, врожденные пороки сердца (кроме открытого артериального протока (ОАП) и дефекта межпредсердной перегородки) и пороки развития центральной нервной системы, а также неполные клинические данные. Сведения были получены путем ретроспективного изучения медицинских записей отчетных форм № 112/у. В своем исследовании мы определяли БЛД в соответствии с формулировкой R.D. Higgins (2018), изложенной в клинических рекомендациях: бронхолегочная дисплазия – это хроническое диффузное паренхиматозное (интерстициальное) заболевание легких, развивающееся у недоношенных новорожденных в исходе респираторного дистресс-синдрома и / или недоразвития легких, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и / или 36 недель по-

стконцептуального возраста [15]. На основе анализа литературы и собственных гипотез были определены 60 потенциальных прогностических признаков, в результате последующего анализа 37 из них были исключены как неинформативные. В итоге для построения модели прогнозирования использовали 5 переменных характеристик (предикторов) раннего неонатального периода: масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 5-й мин, оценка по шкале Сильверман, количество дней инвазивной ИВЛ и медианное значение доли кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2), регистрируемое ежедневно в первые семь дней жизни. Инвазивная ИВЛ определялась как любой тип вспомогательной вентиляции легких, требующий интубации и искусственной вентиляции от аппарата ИВЛ. Показанием для проведения ИВЛ были частые апноэ, нарастание признаков ДН в виде участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, стойкий респираторный ацидоз в газах крови, нарастание $PaCO_2 > 50$ мм рт. ст. при FiO_2 60 % в подаваемой смеси. Лабораторные методы исследования включали общий клинический анализ крови (анализатор Sysmex XN 9000), биохимический анализ крови (анализатор Sapphire 400). Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполнялось всем детям на 1, 3, 7-е и 28-е сутки жизни на аппарате Vivid&GE (США), датчики 12S-RS и 8C-RS. Нейросонографическое исследование (НСГ) проводилось на 1-е и 3-и сутки жизни на ультразвуковом многофункциональном сканере Vivid&General Electric (США) с цветовым доплеровским картированием кровотока. Запись стандартной ЭКГ была проведена всем детям на электрокардиографе «Альтон ЭКЗТ-12-03 (2007)» на вторые сутки жизни. Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) проводилась в 1, 3, 28-е сутки и в 36 недель ПКВ (мобильная рентген-установка TMS 300 RDR).

Круглосуточное мониторирование жизненно важных функций проводилось всем новорожденным и включало контроль частоты сердечных сокращений, сатурации и артериального давления.

Результаты подвергли статистической обработке, используя методы параметрического и непараметрического анализа. Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывали, используя значения медианы (Me) с указанием квартилей ($Q_1 - Q_3$), соответствовавших 25–75%-ному интервалу. Номинальные данные описывали, указывая абсолютное значение и процентную долю. Для количественных показателей, имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD) и границы 95%-ного доверительного интервала (95 % ДИ). При проведении сравнительного анализа средних величин рассчитывали t -критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и критерий Манна – Уитни (U) при распределении, отличном от нормального. Номинальные данные сравнивали, используя критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми, если уровень значимости определялся $p < 0,05$. Связь между явлениями, которые были представлены количественными данными, оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для построения модели использовались следующие алгоритмы: логистическая регрессия, метод опорных векторов (SVC), метод случайного леса (Random Forest Classifier) и метод градиентного бустинга (Gradient Boosting Classifier). Непрерывные переменные были стандартизированы так, чтобы их значения находились в диапазоне от 0 до 1. Небинарные категориальные переменные были преобразованы в двоичные переменные посредством One Hot Encoder. Модели были построены с использованием набора обучающих данных и оценены с помощью

пятикратной перекрестной проверки. Набор тестовых данных использовался для внутренней проверки. Для оценки характеристик моделей рассчитывали площадь под роковой кривой (AUC) каждой модели. Использовали оценку следующих метрик: Accuracy, Precision, Recall, и F1 Score.

Накопление данных, их корректировка, обобщение и визуализация осуществлены в стандартных электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Для статистического анализа применялось программное обеспечение Jamovi, SPSS 26.0. Все эксперименты проведены на языке Python 3.9.5 с использованием следующих библиотек: scikit-learn 0.24.1, matplotlib, scipy. Все процедуры, выполненные в этом исследовании с участием людей, соответствовали Хельсинкской декларации (пересмотренной в 2013 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ (Пермь, Россия). От родителей или законных опекунов пациентов было получено письменное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследовании участвовало 226 новорожденных, родившихся до 30 недель гестации. Ретроспективно 44 ребенка были исключены из исследования по причине смерти до 28-го дня жизни, 21 выбыл из исследования по другим причинам. Таким образом, в окончательный анализ были включены в общей сложности 182 ребенка, из них девочек 94/182 (51,6 %), мальчиков – 88/182 (48,4 %). Медиана веса детей при рождении составила 880,0 г с межквартильным размахом ($Q_1 - Q_3$) от 770 до 960,0 г, средний гестационный возраст – $26,7 \pm 1,74$ недели, средний возраст матери – $27,2 \pm 6,5$ г. На 36-й неделе постконцептуального возраста у 148 из 182 новорожденных (81,3 %) развилась БЛД, у 28/182

(15,4 %) из них она была отнесена к легкой, у 54/182 (29,7 %) – к средней тяжести, и у 66/182 (36,3 %) – к тяжелой. Учитывая незначительные клинические проявления легкой степени БЛД, было принято решение разделить данные на две группы: средняя/тяжелая форма БЛД (основная группа, 120 человек) и отсутствие/легкая форма БЛД (группа сравнения, 62 ребенка). Между группами имелись достоверные различия, так медиана веса в основной группе составила 806 (720–900) г, в группе сравнения – 949 (893–990) г, $p < 0,001$, средний гестационный возраст в основной группе $26,1 \pm 1,5$, в группе сравнения $28 \pm 1,5$ – ($p < 0,001$). Продолжительность пребывания в отделении реанимации у новорожденных с БЛД была больше (в среднем 52,2 дня против 21,7 дня без БЛД ($p < 0,001$)). Оценка по шкале Апгар у пациентов, у которых позднее развилась БЛД (основная группа), была ниже: $6,13 \pm 0,91$ против $7,06 \pm 0,86$, $p < 0,001$. Оценка по шкале Сильвермана (оценка тяжести респираторного заболевания) в основной группе составила $5,98 \pm 0,80$ против $5,11 \pm 0,88$ баллов, $p < 0,001$. Среднее значение количества дней на ИВЛ было достоверно больше в основной группе ($5,18 \pm 2,54$ против

$1,44 \pm 2,51$, $p < 0,001$). Медианное значение доли кислорода во вдыхаемом воздухе FiO_2 в первые 7 дней жизни достоверно было выше в основной группе: 28,70 (25,5–33,0) против 23,50 (22,00–27,00), $p < 0,001$ (табл. 1).

Для разработки модели прогнозирования БЛД использовали четыре алгоритма машинного обучения. Тип задачи – бинарная классификация, целевая переменная – вероятность развития БЛД, принимает одно из двух возможных значений – 0 или 1, независимые переменные – совокупность пять изучаемых признаков. Была проведена подготовка данных, удалены выбросы (четыре значения), окончательный размер датасета для моделирования составил 178 наблюдений. Набор данных был случайным образом разделен на два подмножества: набор обучающих данных, который состоял из 75 % когорты (133 ребенка), и набор тестовых данных, который состоял из оставшихся 25 % (45 детей). В качестве предикторов использовали следующие переменные: масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 5-й мин, оценка по шкале Сильверман, количество дней инвазивной ИВЛ и медианное значение FiO_2 . В нашей работе в контексте задачи прогнозирования вероятности

Таблица 1

Клинические характеристики глубоко недоношенных детей

Пациенты	Основная группа, $n = 120$	Группа сравнения, $n = 62$	p -значение
Вес при рождении, г	806 (720–900)	949 (893–990)	0,001
Гестационный возраст при рождении, недели	$26 \pm 1,5$	$28 \pm 1,5$	0,001
Оценка по шкале Апгар, балл	$6,13 \pm 0,91$	$7,06 \pm 0,86$	0,001
Оценка по шкале Сильверман, балл	$5,98 \pm 0,80$	$5,11 \pm 0,88$	0,001
Дни на ИВЛ	$5,18 \pm 2,54$	$1,44 \pm 2,51$	0,001
FiO_2 , медиана доли, %	28,70 (25,5–33,0)	23,50 (22,00–27,00)	0,001

Классификационные характеристики (метрики) итоговых моделей

№ п/п	Модель	Accuracy	Precision	Recall	F1 Score	AUC
1	Logistic Regression	0,818	0,795	0,972	0,875	0,840
2	Random Forest	0,763	0,780	0,888	0,831	0,830
3	Gradient Boosting	0,740	0,823	0,777	0,799	0,800
4	SVC	0,720	0,733	0,916	0,814	0,800

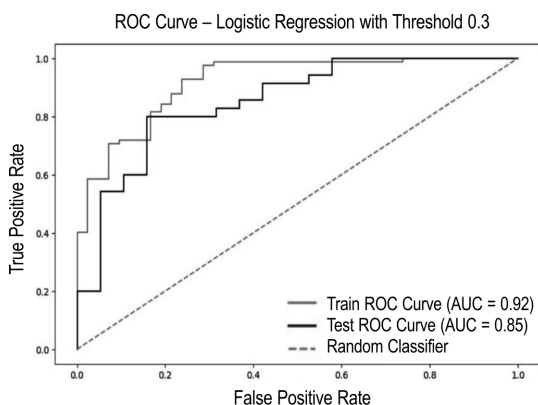


Рис. График ROC-кривой для модели логистической регрессии

развития БЛД у недоношенных детей в качестве ведущей мы выбрали метрику Recall, поскольку важно минимизировать ложноотрицательные результаты, когда модель неправильно предсказывает отсутствие БЛД у ребенка, поскольку может быть выбрана неверная лечебная тактика. Выбирая модель с максимальным значением Recall, мы снижаем количество таких ошибок. Из четырех использованных алгоритмов самое высокое значение Recall показала модель логистической регрессии (табл. 2).

На основе полученных результатов было разработано уравнение логистической регрессии с коэффициентами $\text{intercept} = 1,18$, переменная «Вес при рождении» = $-0,68$, переменная «Оценка по шкале Сильвермана» = $0,67$, переменная «Оценка по шкале Апгар» = $-0,62$, переменная «Число дней на ИВЛ» = $0,37$, переменная «Доля FiO_2 » = $0,78$.

Итоговое уравнение предоставляется пользователю в удобном формате в виде калькулятора (веб-интерфейс). Наша итоговая модель логистической регрессии имеет следующие классификационные характеристики (метрики): Recall 0,972; AUC 0,840; Accuracy 0,818, которые позволяют применять ее в клинической практике (рисунок).

Преимуществом данного исследования является то, что предлагаемый алгоритм осуществляется на седьмой день жизни ребенка, предоставляя клиницистам возможность раннего прогнозирования. Кроме того, используемые предикторы несложны и доступны в клинической практике. Ограничением нашего исследования является относительно небольшое количество участников, что может привести к предвзятости. Поэтому для подтверждения полученных результатов и определения их клинической полезности необходимы дальнейшие более масштабные исследования.

Выводы

В раннем неонатальном периоде глубоко недоношенных детей для прогнозирования развития БЛД можно использовать сочетание клинических предикторов, таких как; масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 5-й мин, оценка по шкале Сильвермана, количество дней инвазивной ИВЛ, медианное значение доли кислорода во вдыхаемом воздухе измеряемое в первые семь дней жизни. Модель логистической регрессии показывает

высокие значения чувствительности, которые позволяют минимизировать вероятность ошибки второго рода, что делает ее применение полезным в задачах прогнозирования развития БЛД у недоношенных с ЭНМТ в раннем неонатальном периоде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Cbeong J.L.Y., Doyle L.W.* An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2018; 42 (7): 478–484. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.09.013.

2. *Lui K., Lee S.K., Kusuda S., Adams M., Vento M., Reichman B., Darlow B.A., Lehtonen L., Modi N., Norman M., Håkansson S., Bassler D., Rusconi F., Lodha A., Yang J., Shab P.S.* International Network for Evaluation of Outcomes (iNeo) of neonates Investigators. Trends in Outcomes for Neonates Born Very Preterm and Very Low Birth Weight in 11 High-Income Countries. *J Pediatr.* 2019; 215: 32–40.e14. DOI: 10.1016/j.jpeds.

3. *Kwok T.C., Batey N., Luu K.L., Prayle A., Sharkey D.* Bronchopulmonary dysplasia prediction models: a systematic review and meta-analysis with validation. *Pediatr Res.* 2023; 94 (1): 43–54. DOI: 10.1038/s41390-022-02451-8.

4. *Peng H.B., Zhan Y.L., Chen Y., Jin Z.C., Liu F., Wang B., Yu Z.B.* Prediction Models for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2022; (12): 10: 856159. DOI: 10.3389/fped.2022.856159.

5. *Romijn M., Dhiman P., Martijn J.J. Finken, Anton H. van Kaam, Trixie A. Katz, Joost Rotteveel, Ewoud Schuit, Gary S. Collins, Wes Onland, Heloise Torchin.* Prediction Models for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2023; Jul: 258 (113370). DOI: 10.1016/j.jpeds.2023.01.024.

6. *Кучумов А.Г., Голуб М.В., Ракишева И.О., Дорошенко О.В.* Алгоритм построения

метамодели для прогнозирования гемодинамики в аортах детей с врожденными пороками сердца. Сборник научных трудов VII съезда биофизиков России. Сборник материалов съезда: в 2 т. Краснодар 2023; 228–229 / *Kuchumov A.G., Golub M.V., Rakisheva I.O., Doroshenko O.V.* An algorithm for creation of metamodel for predicting hemodynamics in the aortas of children with congenital heart defects. *Sbornik nauchnyh trudov VII kongressa biofizikov Rossii. Sbornik materialov kongressa.* Krasnodar 2023; 228–229 (in Russian).

7. *Ter-Levonian, A.S., Kosbechkin K.A.* Review of machine learning technologies and neural networks in drug synergy combination pharmacological research. *Research Results in Pharmacology* 2020; 6 (3): 27–32. DOI: 0.3897/rpharmacology.6.49591

8. *Породиков А.А., Биянов А.Н., Пермьякова А.В., Туктамышев В.С., Кучумов А.Г., Поспелова Н.С., Фурман Е.Г., Оноприенко М.Н.* N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида как предиктор гемодинамической значимости функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных. *Пермский медицинский журнал* 2021; 38 (1): 5–15 / *Porodikov A.A., Bijanov A.N., Permyakova A.V., Tuktamyshev V.S., Kuchumov A.G., Pospelova N.S., Furman E.G., Onoprienko M.N.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of hemodynamic significance of functioning ductus arteriosus in premature newborns. *Perm Medical Journal* 2021; 38 (1): 5–15 (in Russian).

9. *Permyakova A.V., Porodikov A., Kuchumov A.G., Bijanov A., Arutunyan V., Furman E.G., Sinechnikov Y.S.* Discriminant Analysis of Main Prognostic Factors Associated with Hemodynamically Significant PDA: Apgar Score, Silverman–Anderson Score, and NT-Pro-BNP Level. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (3729). DOI: 10.3390/jcm10163729.

10. *Verder H., Heiring C., Ramanathan R., Scoutaris N., Verder P., Jessen T.E., Höskuldsson A.,*

Bender L., Dabl M., Eschen C., Fenger-Grøn J., Reinholdt J., Smedegaard H., Schousboe P. Bronchopulmonary dysplasia predicted at birth by artificial intelligence. *Acta Paediatr.* 2021; 110 (2): 503–509. DOI: 10.1111/apa.15438.

11. Dai D., Chen H., Dong X., Chen J., Mei M., Lu Y., Yang L., Wu B., Cao Y., Wang J., Zhou W., Qian L. Bronchopulmonary Dysplasia Predicted by Developing a Machine Learning Model of Genetic and Clinical Information. *Front Genet.* 2021; 2 (12): 689071. DOI: 10.3389/fgene.2021.689071.

12. Na J.Y., Kim D., Kwon A.M., Jeon J.Y., Kim H., Kim C.R., Lee H.J., Lee J., Park H.K. Artificial intelligence model comparison for risk factor analysis of patent ductus arteriosus in nationwide very low birth weight infants cohort. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 22353. DOI: 10.1038/s41598-021-01640-5.

13. Son J., Kim D., Na J.Y., Jung D., Ahn J.H., Kim T.H., Park H.K. Development of artificial neural networks for early prediction of intestinal perforation in preterm infants. *Sci Rep.* 2022; 12: 12112. DOI: 10.1038/s41598-022-16273-5.

14. Журавлева Л.Н., Новикова В.И., Деркач Ю.Н. Определение возможности развития бронхолегочной дисплазии путем определения цитокинового профиля у недоношенных детей. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2021; 3: 21–27. DOI: 10.14427/jipai.2021.3.21. / Zburavleva L.N.,

Novikova V.I., Derkach Ju.N. Determining the possibility of developing bronchopulmonary dysplasia by determining the cytokine profile in premature infants. *International journal of Immunopathology, allergology, infectology* 2021; 3: 21–27. DOI: 10.14427/jipai.2021.3.21.

15. Higgins R.D., Jobe A.H., Koso-Thomas M., Bancalari E., Viscardi R.M., Hartert T.V., Ryan R.M., Kallapur S.G., Steinborn R.H., Konduri G.G., Davis S.D., Thebaud B., Clyman R.I., Collaco J.M., Martin C.R., Woods J.C., Finer N.N., Raju T.N.K. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018; 197: 300–308. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Пермякова А.В. – идея, дизайн исследования, математическое моделирование.

Бахметьева О.Б., Мамунц М.А. – сбор и обработка первичных данных, клиническое наблюдение пациентов, написание текста статьи.

Кучумов А.Г. – перевод на английский, математическое моделирование

Поступила: 04.03.2024

Одобрена: 24.03.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Раннее прогнозирование бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей: когортное исследование / А.В. Пермякова, О.Б. Бахметьева, М.А. Мамунц, А.Г. Кучумов, К.А. Кошечкин // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 120–128. DOI: 10.17816/pmj413120-128

Please cite this article in English as: Permyakova A.V., Bakhmetyeva O.B., Mamunts M.A., Kuchumov A.G., Koshechkin K.A. Early prediction of bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants: a cohort study. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 120-128. DOI: 10.17816/pmj413120-128