

Бахитова Р.Х.¹, Лакман И.А.^{1,2}, Максименко З.В.^{1,2}, Брюханова О.А.³, Шангареева Р.Х.³

ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ, ПОСТНАТАЛЬНОМ И ДЕТСКОМ ПЕРИОДАХ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», 450076, г. Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», 450008, г. Уфа, Россия;

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», 450008, г. Уфа, Россия

Введение. Недоношенность является основным фактором риска заболеваемости и смертности среди младенцев. Однако на здоровье недоношенных детей в разном возрасте влияют различные факторы.

Цель исследования — оценка выживаемости глубоко недоношенных детей в неонатальном, постнатальном и детском периодах (до 2 лет), а также оценка риска их инвалидизации в будущем, определение основных предикторов выживаемости и инвалидизации.

Материал и методы. Эмпирической базой являлись данные обследования 277 глубоко недоношенных детей, находившихся на стационарном лечении в 2013–2018 гг., прослеженные в период до 2 лет. Выживаемость недоношенных детей в неонатальный, постнатальный и детский периоды изучали на основе моделей пропорциональных рисков Кокса. Для оценки риска инвалидности недоношенных детей применяли бинарную многофакторную регрессию.

Результаты. На риск смерти оказывает влияние в неонатальном периоде ($p < 0,05$) — вес при рождении, наличие патологии плода и оценка по Апгар; в постнатальный период — наличие патологии плода и пневмонии при рождении, объем лечебных мероприятий по выхаживанию; в детском возрасте (до 2 лет) — наличие у младенцев пневмонии при рождении, наличие патологий плода, объем первичных реанимационных мероприятий, пребывание детей в отделении патологии новорожденных, фактор мужского пола. Статистическое моделирование выявило, что увеличение длительности пребывания в отделении патологии новорожденных, отсутствие инфекций мочеполовой системы у матери и церебральной ишемии при рождении снижает вероятность развития у недоношенного ребенка инвалидности в будущем.

Обсуждение. Полученные результаты позволяют детально вычислить отношение шансов выжить для различных возрастов глубоко недоношенных детей.

Заключение. Полученные модели важны для оценки профилактических мероприятий в пренатальный и постнатальный периоды выхаживания новорожденных.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные; очень низкая масса тела; экстремально низкая масса тела; анализ выживаемости; риск инвалидности.

Для цитирования: Бахитова Р.Х., Лакман И.А., Максименко З.В., Брюханова О.А., Шангареева Р.Х. Оценка выживаемости глубоко недоношенных детей в неонатальном, постнатальном и детском периодах. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2020; 64(1): 29-35.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2020-64-1-29-35>

Для корреспонденции: Лакман Ирина Александровна, канд. техн. наук, доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», 450008, г. Уфа. E-mail: lackmania@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-010-00872 «Разработка методологии, математического и программного инструментария интеллектуальной оценки и планирования расходов на выхаживание, реабилитацию, поддержание здоровья и качества жизни недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.10.19

Принята в печать 12.11.19

Bakhitova R.Kh.¹, Lakman I.A.^{1,2}, Maksimenko Z.V.^{1,2}, Bryukhanova O.A.³, Shangareeva R.Kh.³

SURVIVAL ASSESSMENT OF DEEPLY PREMATURE INFANTS IN THE NEONATAL, POSTNATAL AND PEDIATRIC PERIODS

¹Bashkir State University, Ufa, 450076, Russia;

²Ufa State Aviation Technical University, Ufa, 450008, Russia;

³Bashkir State Medical University, Ufa, 450000, Russia

Introduction. Prematurity is a major risk factor for morbidity and mortality in infants. However, for different periods of life of premature babies, various predictors may affect survival.

The purpose of the study is to assess the survival rate of deeply premature infants in the neonatal, postnatal and pediatric periods (up to 2 years), as well as to assess the risk of their disability in the future, to determine the main predictors of survival and disability.

Material and methods. The assessment of survival of premature children in the neonatal, postnatal and pediatric (up to 2 years) periods was carried out with the use of Cox proportional hazards models. For evaluation of probability of premature children disability development multivariable binary regression was used. The empirical base of the study was the data from the examination and treatment of 277 premature born children who were hospitalized in 2013–2018, traced up to 2 years.

Results. The influence of the following factors on the risk of death is statistically significant: in the neonatal period ($p < 0.05$) — birth weight, fetal pathology and Apgar score; in the postnatal period — fetal pathology and pneumonia at birth, the volume of nursing procedures; in the pediatric period (up to 2 years) — pneumonia at birth, fetal abnormalities, the volume of primary resuscitation measures, the stay of children in a neonatal pathology unit (NPU), the factor of the male sex. The statistical modeling showed that stay in a NPU longer than the average value, the absence of infections of the urogenital system in the mother and the absence of cerebral ischemia at birth reduces the likelihood of a child developing a disability in the future.

Discussion. In general, the results obtained are consistent with the studies on the issue of the survival rate of premature born children, but they let us make a detailed calculation of the odds ratio for the survival of very premature babies at different ages.

Conclusion. The obtained models are important for evaluating preventive measures in the postnatal and prenatal periods of nursing of newborns.

Key words: *premature newborns; very low birth weight; extremely low birth weight; survival analysis; disability risk.*

For citation: Bakhitova R.Kh., Lakman I.A., Maksimenko Z.V., Bryukhanova O.A., Shangareeva R.Kh. Survival assessment of deeply premature infants in the neonatal, postnatal and pediatric periods. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 63 (4): 29-35. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2020-64-1-29-35>

For correspondence: Irina A. Lakman, Cand. Sci. (Engineering), Associate Professor, Department of computing mathematics and cybernetics, Ufa State Aviation Technical University, Ufa, 450000, Russia. E-mail: lackmania@mail.ru

Information about the authors:

Bakhitova R.Kh., <http://orcid.org/0002-7237-4306>

Lakman I.A., <http://orcid.org/0000-0001-9876-9202>

Maksimenko Z.V., <http://orcid.org/0000-0002-6933-4717>

Bryukhanova O.A., <http://orcid.org/0000-0002-7575-9551>

Shangareeva R.Kh., <http://orcid.org/0000-0001-8917-1399>

Acknowledgments. The study is carried out with financial support of Russian Foundation for Basic Research within the scientific project No. 18-010-00872 «Development of methodology, mathematical and software tools for intellectual evaluation and planning of expenses for medical treatment, rehabilitation, health and life quality support of premature children born with very low and extremely low body weight».

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Received 11 October 2019

Accepted 12 November 2019

Введение

Недоношенность является основным фактором риска заболеваемости и смертности среди младенцев во всем мире и накладывает значительное бремя на здравоохранение, образование и социальные услуги, а также на бюджет семьи, обеспечивающей уход за такими детьми [1].

Заболеваемость и смертность наиболее распространены у детей, рожденных в ранних преждевременных родах. Если проблему выхаживания детей с поздней недоношенностью, как правило, относят к неонатальному периоду (до 28 дней), то для глубоко недоношенных детей (ГНД) с массой менее 1500 г этот период затрагивает постнатальный (до 1 года) и детский периоды, а иногда реабилитация продолжается и в более позднем возрасте.

В различные периоды жизни недоношенных детей (НД) на риск смерти оказывают влияние различные факторы. В работах [2, 3] оценивается выживаемость ГНД в период до 6 и 20 лет соответственно, где основными предикторами являются гестационный возраст, вес при рождении,

пол и показатель по шкале Апгар. В качестве инструментального средства моделирования выживаемости используется логистическая регрессия. Использование подобного инструмента не всегда обосновано, т.к. выживаемость по периодам подчиняется классу экспоненциальных распределений, и в этом случае целесообразно использовать регрессии анализа выживаемости, например модель Кокса. В исследовании [4] модель пропорциональных рисков Кокса используется для оценки выживаемости младенцев, рожденных с весом менее 500 г, в период до 5 лет. Помимо традиционных факторов риска смерти, описанных ранее, в данной работе также учитываются врожденные аномалии плода и использование кесарева сечения в качестве родовспомогательной технологии. В исследовании [5] выживаемость оценивали с помощью моделей Кокса для неонатального и постнатального периодов с учетом традиционных факторов риска смерти и неонатальной заболеваемости (инфекций и травм). В исследовании [6] выживаемость младенцев с очень низкой массой тела (ОНМТ) и

экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) моделировали с помощью регрессии Кокса, однако в качестве предикторов выживаемости рассматривали социально-демографические (возраст, образование) и клинические (использование репродуктивных технологий, осложнения беременностей и акушерские осложнения) характеристики матери.

В качестве методов, позволяющих оценить риск развития инвалидности НД, предлагается использовать инструменты решения задач бинарной классификации: бинарную многофакторную регрессию с подбором функции распределения. В работе Y. Li с соавт. [7] на основе логистической регрессии была доказана вероятность возникновения у ГНД в возрасте 18–24 мес инвалидности по нервно-психическому развитию, обусловленной внутриутробной инфекцией.

Для оценки задержки психического развития, являющейся основной причиной инвалидности ГНД, L.V. Silva и соавт. [8] также использовали логистическую регрессию. При уровне значимости $p < 0,01$ предикторами задержки психического развития являлись наличие бронхолегочной дисплазии при рождении, пол, вес при рождении, балл по шкале Апгар, продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и длительность пребывания в стационаре.

R.A. Bashir и соавт. [9] анализировали вероятность возникновения инвалидности вследствие нарушения развития нервной системы в 3-летнем возрасте детей с ОНМТ и ЭНМТ. Было достоверно доказано, что предикторами инвалидности являются гестационный возраст, длительность пребывания в стационаре, продолжительность ИВЛ, переливание крови и наличие сепсиса.

Цель исследования состоит в оценке выживаемости ГНД в неонатальном, постнатальном и детском периодах (до 2 лет), риска их инвалидизации в будущем, определении основных предикторов выживаемости и инвалидизации.

Материал и методы

На основании анализа имеющихся источников литературы, посвященных проблеме моделирования выживаемости и инвалидности ГНД, а также проведенных консультаций с неонатологами было принято решение исследовать выживаемость с разделением по периодам: неонатальный (до 1 мес), постнатальный (до 1 года) и детский (до 2 лет), а в оценку инвалидности включать детей в возрасте до 2 лет. Ограничение исследования выживаемости и предсказания инвалидности НД в двухлетний период обусловлено наличием представительной выборки данных, достаточной для достоверных выводов, лишь по этому промежутку времени. В качестве факторов риска рассматривались срок гестации, вес при рождении, пол, заболевания матери, в том числе инфекции (включая ВИЧ, сифилис, заболевания, передающиеся половым путем), со-

циальное положение и вредные привычки матери, использование репродуктивных технологий (ЭКО), патологии плаценты и плода (задержка внутриутробного развития плода и гипоксия), фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, патологии родов, применение технологий выхаживания (длительность традиционной и высокочастотной ИВЛ), продолжительность пребывания детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии и в отделениях патологии новорожденных (ОПН), оценка по шкале Апгар, диагнозы при рождении (анемия, респираторный дистресс-синдром, пневмония, бактериальный сепсис, внутрижелудочковое кровоизлияние, церебральная ишемия, кефалогематома, врожденные пороки развития, гемолитическая болезнь новорожденных, постнатальная гипотрофия и др.). Эмпирической базой исследования являлись данные обследования и лечения 277 детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, находившихся на стационарном лечении в 2013–2018 гг. в Детской городской клинической больнице № 17 и Республиканском клиническом перинатальном центре г. Уфы.

Оценка выживаемости НД в неонатальный, постнатальный и детский периоды может быть получена на основе применения методов анализа выживаемости. Методику проводимого исследования по анализу выживаемости можно уложить в следующую схему.

На первом этапе формировались целевые переменные в виде длительности жизни младенца, родившегося с ОНМТ или ЭНМТ, в срок до 28 дней (в днях) и в срок от месяца до года (в месяцах). Также формировались цензурированные переменные, ограниченные нулем, связанные с переменной длительности жизни и принимающие значение 1 в случае смерти ребенка и 0 — в случае его выживания к данному периоду.

На втором этапе проводилась проверка значимых различий выживания ГНД в группах, сформированных по принципу различия альтернативных признаков (например, по использованию технологии ЭКО), на основе непараметрического критерия Гехана–Вилкоксона. В тесте проверялась нулевая гипотеза об отсутствии различий в выживаемости групп, сформированных по принципу различия признаков. Это позволило определить статистически значимые факторы, определяющие выживаемость детей с ОНМТ и ЭНМТ в неонатальном и постнатальном периодах.

В соответствии с критерием Гехана–Вилкоксона каждый объект Z_{0i} группы выживших сравнивают с каждым объектом Y_{1j} группы умерших по времени жизни и вычисляют статистику:

$$U_{ij} = U\{Z_{0i}, Y_{1j}\} = \begin{cases} 1, & \text{если } T_{0i} > T_{1j} \text{ или } X_{0i} \geq T_{1j}, \\ 0, & \text{если } T_{0i} = T_{1j} \text{ или объект} \\ & \text{с наименьшим временем} \\ & \text{был цензурирован} \\ -1, & \text{если } T_{0i} < T_{1j} \text{ или } X_{0i} \leq T_{1j}. \end{cases} \quad (1)$$

Здесь U_{ij} — вспомогательная статистика, определяющая различия в выживаемости объектов двух групп, в которых Z_{0i} — объект группы i -х выживших, сравниваемый с каждым объектом Y_{1j} группы j -х умерших по времени жизни. T_{0i} — время жизни для 1-й группы, T_{0j} — для 2-й. X_{0i} — цензурированные или убранные из рассмотрения объекты 1-й группы, X_{0j} — 2-й группы.

Рассчитывается статистика теста:

$$W = \sum_{i=1}^{n_0} \sum_{j=1}^{n_1} U_{ij},$$

где W — статистика теста Гехана–Вилкоксона, которая для принятия решения в пользу нулевой и альтернативной гипотезы сравнивается со стандартным нормальным распределением.

На третьем этапе проводилась оценка модели выживаемости, позволяющая определить мультипликаторы риска смерти младенцев с ОНМТ и ЭНМТ в неонатальный и постнатальный периоды на основе ранее выявленных факторов с помощью моделирования пропорциональных рисков Кокса:

$$\lambda_0(t|x) = \lambda_0(t)\exp(x'\beta), \quad (2)$$

где $\lambda_0(t)$ — базовая функция риска смерти в рассматриваемые периоды времени, равная функции риска при условии отсутствия влияния факторов ($x = 0$), $\exp(x)$ — функция, связывающая риск умереть к определенному периоду с соответствующими предикторами. Здесь под линейной комбинацией k факторов влияния понимается $x'\beta = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k$. Увеличение фактора x_j , $j = 1, \dots, k$ на единицу означает прирост линейной комбинации $x'\beta$ на соответствующий коэффициент β_j и рост функции выживания в каждой точке t в раз, т.е. здесь выступает в качестве мультипликатора риска, показывающего, во сколько раз вырастет риск смерти при наличии соответствующего j -го признака.

Методику по определению вероятности развития инвалидности можно уложить в следующую схему:

1. На первом этапе оценивается бинарная регрессия с подбором функции распределения (логистического, нормального или Коши) в соответствии с уравнением:

$$P(y_i) = F(x'\beta),$$

где y_i — бинарная переменная, принимающая значение 1 в случае наличия инвалидности у НД и 0 — при отсутствии инвалидности; $x'\beta$ — линейная комбинация рассматриваемых в модели предикторов инвалидности; F — подбираемая на основе минимума информационных критериев Акайке и Шварца функция распределения (нормального, логистического или Коши).

2. На втором этапе рассчитываются маргинальные эффекты влияния рассматриваемых статистически значимых факторов на вероятность появления инвалидности у ГНД, на основе которых делается интерпретация результатов моделирования.

3. На третьем этапе оцениваются метрики качества полученной модели предсказания инвалидности НД на основе анализа матрицы сопряженности и расчета площади под ROC-кривой (AUC), представляющей собой график соотношения доли истинно положительных прогнозов к доле ложноположительных прогнозов при различных порогах отсечения вероятности положительного случая.

Для оценки качества построенных моделей пропорциональных рисков Кокса оценивали показатели качества «подгонки» модели под реальные данные на основе коэффициента детерминации R^2 , коэффициент показывает «объясняющую силу» полученной модели (чем ближе к 1, тем больше вариации зависимого фактора), объясняет модель. Для оценки согласованности влияния объясняющих факторов на функцию выживаемости использовался коэффициент конкордации, близость к единице которого свидетельствует о согласованности предсказанных данных с фактическими. Для оценки статистической значимости модели пропорциональных рисков Кокса применяли критерий отношения правдоподобия (LR -тест) и тест Вальда, проверяющие нулевую гипотезу об отсутствии влияния факторов на результирующую переменную выживаемости.

Для оценки качества модели бинарной регрессии при прогнозировании инвалидности использовали коэффициент детерминации Макфаддена R^2_{MF} , определяемый как разница между единицей и отношением логарифма функции правдоподобия к логарифму функции правдоподобия, найденной в предположении о равенстве нулю всех факторов влияния в модели. Чем ближе R^2_{MF} к единице, тем лучше прогнозные свойства модели бинарного выбора. Для оценки устойчивости найденных коэффициентов модели используется тест Хосмера–Лемешоу, в котором на основе расчета статистики HR принимается либо отклоняется нулевая гипотеза о согласованности полученных результатов исходным данным.

На основе построенной модели бинарной регрессии можно вычислить отношение шансов стать инвалидом у НД, где под отношением шансов рассматривается связь между определенным исходом и фактором риска.

Результаты

В результате анализа была уточнена статистическая значимость влияния независимых факторов на выживаемость НД в неонатальный, постнатальный и детский периоды (до 2 лет) с помощью теста Гехана–Вилкоксона. В результате статистически значимыми при $p < 0,1$ были признаны вес при рождении, пол младенца, наличие патологии плода, оценка по шкале Апгар, объем оказанных первичных реанимационных мероприятий, длительность традиционной ИВЛ, продолжительность пребывания в ОПН, наличие пневмонии при рождении.

Затем были получены оценки моделей выживаемости Кокса с помощью метода максимального правдоподобия в оценках Бреслоу для периода выживаемости до 30 дней, до года и до 2 лет (табл. 1–3). Для анализа использовали только статистически значимые ($p < 0,1$) факторы выживаемости.

При моделировании возникновения инвалидности в детском возрасте у НД с ОНМТ и ЭНМТ использовали все четыре спецификации моделей бинарного выбора: логит-модель, пробит-модель, гомпит-модели и модель Коши. В качестве предикторов возникновения инвалидности рас-

сматривали те же факторы, что и в моделях выживаемости. В результате анализа информационных критериев Акайке и Шварца для всех рассматриваемых спецификаций модели была отобрана пробит-модель, т.к. ее значения критериев были минимальными. В результате последовательного отбора только статистически значимых факторов ($p < 0,05$) была получена пробит-модель, включающая свободный член, факторы отсутствия инфекций мочеполовой системы у матери, продолжительности пребывания в ОПН и мужского пола младенца (табл. 4).

Таблица 1

Оценка коэффициентов модели выживаемости для неонатального периода (до 30 дней)

Фактор влияния	Коэффициент β_j	Мультипликатор	Статистическая ошибка	p
Вес при рождении	-0,00608***	0,9939***	0,0015	0,0000
Наличие патологии плода	2,46003**	11,7051**	0,7515	0,0011
Оценки по Апгар	-0,83378***	0,2108***	0,4344	0,0000

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: *, **, *** — значимость коэффициентов на уровне 10%, 5%, 1%.

Таблица 2

Оценки коэффициентов модели выживаемости для постнатального периода

Фактор влияния	Коэффициент β_j	Мультипликатор	Статистическая ошибка	p
Наличие патологии плода	1,0403**	2,8301**	0,4629	0,0246
Не в полном объеме оказанные первичные реанимационные мероприятия	1,8255***	6,2059***	0,4783	0,0001
Длительность традиционной ИВЛ	0,0239**	1,0242**	0,0096	0,0131
Продолжительность пребывания в ОПН	-0,1662***	0,8469***	0,0311	0,0000
Наличие пневмонии при рождении	2,1766**	8,8164**	1,0311	0,0348

Таблица 3

Оценки коэффициентов модели выживаемости для детского периода (до 2 лет)

Фактор влияния	Коэффициент β_j	Мультипликатор	Статистическая ошибка	p
Наличие патологии плода	0,9858*	2,6800*	0,4645	0,0338
Мужской пол младенца	0,7928	2,2095	0,4286	0,0643
Не в полном объеме оказанные первичные реанимационные мероприятия	1,4552**	4,283**	0,4484	0,0012
Продолжительность пребывания в ОПН	-0,1793***	0,8358***	0,0328	0,0000
Наличие пневмонии при рождении	2,1409**	8,5077**	1,0244	0,0366

Таблица 4

Оценка коэффициентов пробит-модели возникновения инвалидности у ГНД

Фактор влияния	Коэффициент β_j	Маржинальный эффект dF/dx	Статистическая ошибка	p
Продолжительность пребывания в ОПН	-0,0530***	-0,007***	0,0158	0,0008
Мужской пол младенца	-1,7897***	-0,337***	0,5032	0,0004
Отсутствие инфекций мочеполовой системы у матери	-1,5391*	-0,125*	0,7654	0,0443
Свободный член	-1,2216***	0,8358***	0,0328	0,0000

Обсуждение

Модель, полученная для оценки выживаемости младенцев в неонатальный период, содержит всего три статистически значимых фактора влияния. В целом модель статистически значима: коэффициент конкордации Кендалла, показывающий согласованность признаков, $0,901$, $R^2 = 0,39$, статистика общей значимости модели $LR = 41,63$ ($p = 0,0000$).

Очевидно, что увеличение веса при рождении относительно среднего веса для рассматриваемой выборки НД уменьшает вероятность ребенка умереть в период до 30 дней (соответствующий мультипликатор <1). Напротив, наличие патологии плода увеличивает вероятность ребенка не дожить до 1 мес возраста в $11,7$ раза по сравнению с младенцами, у которых патология отсутствует. Увеличение оценки по шкале Апгар в 2 раза по сравнению со средним значением для НД уменьшает шансы не дожить до 1 мес в $0,21$ раза.

Подобные результаты ранее получены другими исследователями в оценке неонатальной смертности. Например, в исследовании 2014 г. А.В. Astuti [10] с помощью регрессии Кокса были выявлены такие предикторы смертности, как вес при рождении, баллы по шкале Апгар и гестационный возраст. Похожие результаты получены J.W. Lim и соавт. [11]: в исследовании отмечается, что основными предикторами смертности по причине кардиореспирации в неонатальном возрасте ГНД (с массой тела менее 1500 г) являются вес при рождении, баллы по шкале Апгар, гестационный возраст, а также мужской пол и объем оказанных первичных реанимационных мероприятий. Следует отметить, что фактор объема оказания первичных реанимационных мероприятий в настоящем исследовании также является значимым для смертности только в постнатальном и детском (до 2 лет) периодах, в то время как фактор принадлежности младенца к мужскому полу сказывался на общей выживаемости до 2 лет. F. Ghorbani и соавт. [12] с использованием многофакторного регрессионного анализа Кокса показали существенную ($p < 0,05$) связь с уровнем выживаемости младенцев трех факторов: веса при рождении, базового избытка, оценки по шкале Апгар на 5-й минуте, что практически совпадает с результатами нашего исследования.

Моделирование выживаемости младенцев в постнатальный период позволило выявить пять статистически значимых факторов влияния. В целом модель статистически значима: коэффициент конкордации $0,957$; $R^2 = 0,67$; статистика общей значимости модели $LR = 111,4$; $p = 0,0000$. Как и для выживаемости в неонатальный период фактор наличия патологии плода сказывается на выживаемости в постнеонатальный период, причем мультипликатор риска смерти до 1 года составляет $2,8$. Также существенным фактором, оказывающим отдаленное влияние, является наличие у младен-

цев пневмонии при рождении: риск не дожить до 1 года у таких детей в $8,8$ раза больше, чем у детей, не имевших пневмонию при рождении. Также на постнатальную выживаемость оказывают существенное влияние факторы, связанные с мерами выхаживания ГНД. При неполном оказании первичных реанимационных мероприятий риск не дожить до 1 года у детей с ОНМТ или ЭНМТ возрастает в $6,2$ раза, недостаточная длительность традиционной ИВЛ увеличивает риск в $1,02$ раза. В то же время пребывание детей в ОПН в 2 раза дольше среднего (в днях) уменьшает риск смерти в постнатальный период в $0,85$ раза.

Модель, полученная для выживаемости НД в детский период (до 2 лет), как и модель для постнатального периода, содержит пять статистически значимых факторов влияния. В целом модель также статистически значима: коэффициент конкордации $0,95$; $R^2 = 0,67$; статистика общей значимости модели $LR = 108,6$; $p = 0,0000$. Как и для выживаемости в неонатальный и постнатальный периоды, фактор наличия патологии плода продолжает сказываться на выживаемости в детский период, причем мультипликатор риска смерти до 2 лет составляет $2,68$. Как и для выживаемости в постнатальный период, самым существенным фактором, оказывающим отдаленное влияние в период до 2 лет, является наличие у младенцев пневмонии при рождении: риск не дожить до возраста 2 года у таких детей в $8,5$ раза больше, чем у детей, не имевших пневмонию при рождении. Существенным фактором остается объем реанимационных мероприятий: при оказании их в неполном объеме риск не дожить до 2 лет у ГНД возрастает в $4,28$ раза. Пребывание детей в ОПН в 2 раза дольше среднего (в днях) уменьшает риск смерти в детский период в $0,84$ раза. В отличие от моделей выживаемости, построенных для неонатального и постнатального периодов, фактор мужского пола становится значимым для риска смерти до 2 лет, причем этот риск возрастает в $2,2$ раза по сравнению с детьми женского пола. В исследовании [13] с помощью логистической регрессии выявлены следующие факторы риска смертности у НД в возрасте до 2 лет: мужской пол ($p = 0,08$), более низкая масса тела при рождении ($p = 0,000005$), более низкая гестационная продолжительность беременности ($p = 0,00001$), использование ИВЛ ($p = 0,00001$) и наличие легочного или внутрижелудочкового кровоизлияния ($p = 0,0001$). Выводы данного исследования практически совпадают с полученными авторами статьи результатами.

Заключение о качестве построенной модели бинарной регрессии развития инвалидности выполняли на основе анализа коэффициента детерминации Макфаддена ($R^2_{MF} = 0,66$), свидетельствующего о хороших предсказательных возможностях полученной модели. Проведенный тест отношения правдоподобия ($LR = 27,861$; $p = 0,001$)

отверг нулевую гипотезу об отсутствии влияния рассматриваемых предикторов на переменную возникновения инвалидности. Тест Хосмера–Лемешоу ($HL = 1,21; p = 0,521$) подтвердил нулевую гипотезу о согласованности расчетных и фактических данных. На втором этапе построения модели бинарной регрессии для лучшей интерпретации полученных результатов анализировались маргинальные эффекты. В результате было показано, что увеличение длительности пребывания в ОПН по сравнению со средним значением в 2 раза снижает вероятность развития у ребенка инвалидности в будущем на 0,7%, отсутствие у роженицы инфекций мочеполовой системы — на 12,5%, а фактор мужского пола — на 33,7%. На третьем этапе оценивали метрику качества найденной модели бинарной регрессии на основе ROC-анализа. В результате модель, предсказывавшая вероятность инвалидности в детском возрасте у НД, является надежным классификатором, т.к. показатель площади под ROC-кривой близок к единице ($AUC = 0,8687$).

Заключение

В результате анализа выживаемости и инвалидизации ГНД выявлено влияние различных факторов на риск смерти в неонатальном, постнатальном и детском периодах. В неонатальном периоде на риск смерти статистически значимо влияют три фактора: вес при рождении, наличие патологии плода и оценка по Апгар. Для постнатального периода статистически доказана значимость влияния на риск недожития наличия патологии плода и пневмонии при рождении, а также объема лечебных мероприятий по выхаживанию (первичных реанимационных мероприятий, длительности ИВЛ, продолжительности пребывания в ОПН). В детском возрасте (до 2 лет) статистически значимо на риск смерти оказывают факторы наличия у младенцев пневмонии при рождении, патологий плода, объём первичных реанимационных мероприятий, пребывание детей в ОПН, фактор мужского пола. В целом полученные результаты позволяют детально вычислить отношение шансов ГНД дожить до различных возрастов.

При моделировании возникновения инвалидности в детском возрасте у НД с ОНМТ и ЭНМТ выявлено, что увеличение длительности пребывания в ОПН по сравнению со средним значением, а также отсутствие инфекций мочеполовой системы у матери и церебральной ишемии при рождении снижает вероятность развития у ребенка инвалидности в будущем.

Результаты исследования чрезвычайно важны для оценки профилактических мероприятий в неонатальном и постнатальном периодах выхаживания новорождённых. Полученные расчётные модели выживаемости и риска инвалидизации позволяют в относительно отдаленной перспективе оценить объём лечебных мероприятий по выхаживанию,

длительности наблюдения в ОПН, реабилитации детей с ОНМТ и ЭНМТ.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2-13 см. References)

1. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Зиборова М.И. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(4): 37-42.
DOI: <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-4-37-43>

REFERENCES

1. Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A., Ziborova M.I. Premature birth as a medical and social healthcare problem. Part 2. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017; 62(4): 37-42.
DOI: <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-4-37-43> (in Russian)
2. Abolfotouh M.A., Al Saif S., Altwaijri W.A., Al Rowaily M.A. Prospective study of early and late outcomes of extremely low birthweight in Central Saudi Arabia. *BMC Pediatrics*. 2018; 18(1): 280.
DOI: <http://doi.org/10.1186/s12887-018-1248-y>
3. Santhakumaran S., Statnikov Y., Gray D., Battersby C., Ashby D., Modi N. Survival of very preterm infants admitted to neonatal care in England 2008-2014: time trends and regional variation. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103(3): F208-15.
DOI: <http://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312748>
4. Inoue H., Ochiai M., Yasuoka K., Tanaka K., Kurata H., Fujiyoshi J., et al. Early mortality and morbidity in infants with birth weight of 500 grams or less in Japan. *J. Pediatr.* 2017; 190: 112-7. e3.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.017>
5. Stephens A.S., Lain S.J., Roberts C.L., Bowen J.R., Nassar N. Association of gestational age and severe neonatal morbidity with mortality in early childhood. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2016; 30(6): 583-93.
DOI: <http://doi.org/10.1111/ppe.12323>
6. García-Muñoz Rodrigo F., García Hernández J.Á., García-Alix A. Characterization of mothers at risk of delivery at the limit of viability and factors related to infant survival. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(18): 2198-203.
DOI: <http://doi.org/10.1080/14767058.2016.1243095>
7. Li Y., Wei Q.F., Meng D.H., Pan X.N., Mo Y., Yao L.P., et al. Treatment outcomes and associated factors among extremely preterm infants in a major children hospital in Guangxi, China. *Pediatr. Neonatol.* 2018; 59(3): 263-6.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.09.008>
8. Silva L.V., Araújo L.B., Azevedo V.M.G.O. Assessment of the neuropsychomotor development in the first year of life. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2018; 30(2): 174-80. DOI: <http://doi.org/10.5935/0103-507X.20180023>
9. Bashir R.A., Bhandari V., Vayalthrikkovil S., Rabi Y., Soraisham A., Tang S. Chorioamnionitis at the inferior nervous system. *Paediatrics*. 2016; 105(11): e506-12.
10. Astuti A.B. Cox regression model for lifetime of a newborn baby (neonates) in Dr. Saiful Anwar Malang Hospital. *Glob. J. Pure Appl. Math.* 2014; 10(4): 591-600.
11. Lim J.W., Chung S.H., Kang D.R., Kim C.R. Risk factors for cause-specific mortality of very-low-birth-weight infants in the Korean Neonatal Network. *J. Korean Med. Sci.* 2015; 30(Suppl. 1): S35-44.
DOI: <http://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.S1.S35>
12. Ghorbani F., Heidarzadeh M., Dastgiri S., Ghazi M., Farshi M.R. Survival of premature and low birth weight infants: A multicenter, prospective, cohort study in Iran. *Iran. J. Neonatol.* 2017; 8(1): 16-22.
13. Thakur N., Saili A., Kumar A., Kumar V. Predictors of mortality of extremely low birthweight babies in a tertiary care centre of a developing country. *Postgrad. Med. J.* 2013; 89(1058): 679-84.
DOI: <http://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131736>