

ПРОВЕРКА МОЩНОСТИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММОЙ СОПРОВОЖДЕНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Горячко А. Н.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Контактная информация:

Горячко Александр Николаевич,
Белорусский государственный медицинский университет,
пр. Дзержинского, д. 83, Минск, Беларусь,
220083.
E-mail: goryachko1966@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.06.2023
и принята к печати 30.06.2023.

Резюме

Актуальность. В век современных технологий растет актуальность превентивной и персонализированной медицины, поэтому выявление доклинических маркеров заболевания носит приоритетный характер. **Цель.** Проверка мощности математической модели с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. **Материалы и методы.** На основании результатов комплексного обследования 113 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении разработана математическая модель ($z = -4,59 + 2,54ДНП + 2,40ИООВ + 1,83ГНКГ + 1,81Асфиксия + 1,66ЛПЦ + 0,86ТП + 0,74СРБ + 0,48ИПВХ$) с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии (<http://pneu.bsmu.by>; <https://www.bsmu.by> в меню Врач/Провизор: «Диагностика врожденной пневмонии»). Проверка мощности проведена с дополнительным набором 58 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, не включенных в полученную модель. **Результаты.** По итогам исследования получена чувствительность равная 0,95, специфичность — 0,90, прогностическая значимость положительного результата теста — 0,95, прогностическая значимость отрицательного результата теста — 0,90, отношение правдоподобия — 9,93. **Заключение.** Результаты внешней валидации свидетельствуют о высокой мощности математической модели с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

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

Для цитирования: Горячко А.Н. Проверка мощности математической модели с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Трансляционная медицина. 2023;10(4):309-315. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-309-315. EDN: ALKYFF

CHECKING THE POWER OF THE MATHEMATICAL MODEL WITH A COMPUTER PROGRAM TO DETERMINE THE PROBABILITY OF DEVELOPING CONGENITAL PNEUMONIA IN PREMATURE NEWBORNS WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT

Aliaksandr N. Harachka

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Corresponding author:

Belarusian State Medical University,
Dzerzhinsky ave., 83, Minsk, Belarus,
220083.

E-mail: goryachko1966@mail.ru

Received 01 June 2023; accepted 30 June 2023.

Abstract

Background. In the age of modern technologies, the relevance of preventive and personalized medicine is growing, therefore, the identification of preclinical markers of the disease is a priority. **Objective.** Checking the power of a mathematical model with a computer support program to determine the probability of developing congenital pneumonia in premature newborns with very low and extremely low birth weight. **Design and methods.** Based on the results of a comprehensive examination of 113 premature newborns with very low and extremely low birth weight, a mathematical model was developed ($z = -4.59 + 2.54RFIII + 2.40CVAf + 1.83HC-DH + 1.81Asphyxia + 1.66CCLP + 0.86TP + 0.74CRP + 0.48CPIN$) with a computer support program to determine the likelihood of developing congenital pneumonia (<http://pneu.bsmu.by>; <https://www.bsmu.by> in the Doctor menu/Pharmacist: “Diagnosis of congenital pneumonia”). The power test was carried out with an additional set of 58 premature newborns with very low and extremely low birth weight, not included in the resulting model. **Results.** The following data were obtained: sensitivity equal to 0.95, specificity — 0.90, prognostic significance of a positive test result — 0.95, prognostic significance of a negative test result — 0.90, likelihood ratio — 9.93. **Conclusion.** The results of external validation indicate the high power of the proposed model with a computer support program for determining the likelihood of developing congenital pneumonia in premature newborns with very low and extremely low birth weight.

Key words: computer program, congenital pneumonia, mathematical model, power, premature newborns, ROC-analysis.

For citation: Harachka AN. Checking the power of the mathematical model with a computer program to determine the probability of developing congenital pneumonia in premature newborns with very low and extremely low birth weight. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(4):309-315 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-309-315. EDN: ALKYFF

Список сокращений: ВП — врожденная пневмония, ГНКГ — гемодинамические нарушения кровообращения с гипотензией, ДНПД — дыхательная недостаточность III степени, ИООВ — изменение объема околоплодных вод, ИПВХ — изменения в плаценте воспалительного характера, ЛПЛЦ — лейкопения или лейкоцитоз, ОП — отношение правдоподобия, ОШ — отношения шансов, ПЗОРТ — прогностическая значимость отрица-

тельного результата теста, ПЗПРТ — прогностическая значимость положительного результата теста, СДР — синдром дыхательных расстройств, СРБ — С-реактивный белок, ТП — тромбоцитопения. 2LL — удвоенный логарифм функции правдоподобия, AUC — площадь под ROC-кривой, F — критерий Фишера, p — вероятность, R² Нэйджелкера — мера определенности, z — математическая модель, χ^2 — хи-квадрат Пирсона.

Введение

Внедрение доказательной медицины, основанной на клинических исследованиях, позволяет врачам использовать оптимальную тактику ведения пациентов. Необходимость персонализированного подхода с применением профилактических, диагностических и лечебных вмешательств принимается исходя из имеющихся сведений об их эффективности и безопасности [1, 2]. Создание «Клинических рекомендаций» невозможно без обработки, хранения огромного массива информации об инструментальных и лабораторных методах исследования, результатах работы врачей, так как требует использования современных компьютерных технологий [3].

Целью работы была проверка мощности математической модели с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии (ВП) у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Материалы и методы

Проведено обследование 226 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.

Для разработки математической модели в первой исследуемой группе наблюдались 113 недоношенных новорожденных с ВП, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, синдромом дыхательных расстройств (СДР), родившихся в сроке гестации 28,0 (27,0–30,0) недель, массой тела 990,0 (880,0–1 350,0) г, длиной тела 36,0 (34,0–39,0) см, окружностью головы 26,0 (25,0–28,0) см и окружностью груди 23,0 (22,0–25,0) см.

В связи с невозможностью, на момент проведения исследования, набрать группу недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении, СДР и отсутствием инфекционного заболевания для определения факторов, ассоциированных с ВП у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, в первую группу сравнения были включены 55 недоношенных новорожденных с ВП, низкой массой тела при рождении, СДР, родившихся в сроке гестации 35,0 (33,0–36,0) недель, массой тела 2 080,0

(1 870,0–2 420,0) 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. Предполагалось, что при результативном разделении групп с ВП и различной массой тела при рождении, на следующем этапе вероятность выделения недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и СДР, но без инфекционной патологии будет выше.

Критериями постановки диагноза ВП (P.23) являлись: наличие инфильтративных теней на рентгенограмме органов грудной клетки в первые 72 часа жизни, клинические и лабораторные данные. Критериями 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 (χ^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 Нэйджелкера).

Проверка мощности математической модели проводилась на основании результатов чувствительности, специфичности, прогностической значимости положительного результата теста (ПЗПРТ), прогностической значимости отрицательного результата теста (ПЗОПРТ) и отношения правдоподобия (ОП) [4, 5].

С целью практического использования и вычисления вероятности (p) на основании ROC-анализа и полученной математической модели 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) представ-

лена упрощенная модификация данной формулы $p = 1/(1 + e^{-z})$ [6–8].

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

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».

Результаты и обсуждение

Определены статистически значимые факторы, ассоциированные с развитием ВП у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении из осложнений настоящей беременности — изменение объема околоплодных вод (ИООВ) ($F = 0,04$, $p = 0,007$, ОШ = 5,70 (4,76–6,82)); по результатам гистологического исследования плаценты — изменения в плаценте воспалительного характера (ИПВХ) ($\chi^2 = 5,53$, $p = 0,019$, ОШ = 2,18 (1,74–2,73)); из клинических данных младенца в первые трое суток жизни — дыхательная недостаточность III степени (ДНIII) ($\chi^2 = 66,82$, $p < 0,001$, ОШ = 66,6 (17,36–255,29)), асфиксия ($\chi^2 = 72,71$, $p < 0,001$, ОШ = 27,16 (15,99–46,07)) и гемодинамические нарушения кровообращения с гипотензией, требующие коррекции (ГНКГ) ($\chi^2 = 57,94$, $p < 0,001$, ОШ = 16,54 (11,02–24,81)); из лаборатор-

ных данных — нейтропения или нейтрофилез ($F = 0,06$, $p < 0,001$, ОШ = 13,05 (11,20–15,20)), лейкопения или лейкоцитоз (ЛПЛЦ) ($F = 0,07$, $p < 0,001$, ОШ = 9,15 (7,78–10,75)), сдвиг нейтрофильного индекса ($F = 0,07$, $p < 0,001$, ОШ = 8,73 (7,42–10,27)), тромбоцитопения (ТП) ($F = 0,05$, $p = 0,003$, ОШ = 4,40 (3,67–5,28)) и высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) ($\chi^2 = 9,88$, $p = 0,002$, ОШ = 4,14 (3,44–4,98)) [9].

На основании бинарной логистической регрессии с учетом вышеперечисленных факторов выведена математическая формула с универсальным коэффициентом $\chi^2 = 116,87$, $p < 0,001$ (табл. 1).

Высокие значения отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия $-2LL = 95,586$ и меры определенности $R^2 = 0,698$ подтверждают высокую статистическую значимость переменных модели по Вальду.

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

$$z = -4,59 + 2,54\text{ДНIII} + 2,40\text{ИООВ} + 1,83\text{ГНКГ} + 1,81\text{Асфиксия} + 1,66\text{ЛПЛЦ} + 0,86\text{ТП} + 0,74\text{СРБ} + 0,48\text{ИПВХ},$$

где: ДНIII — дыхательная недостаточность III степени, ИООВ — изменение объема околоплодных вод, ГНКГ — гемодинамические нарушения кровообращения с гипотензией, ЛПЛЦ — лейкопения или лейкоцитоз ($< 5 \times 10^9/\text{л}$ или $> 30 \times 10^9/\text{л}$), ТП — тромбоцитопения ($< 150 \times 10^9/\text{л}$), СРБ —

Таблица 1. Переменные в уравнении для недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Table 1. Variables in the equation for premature infants with very low and extremely low birth weight

Переменная	B	S. E.	Wald	df	Sig	EXP (B)	95 % CI for EXP (B)	
							Lower	Upper
ИООВ	2,40	1,19	4,06	1	0,044	11,07	1,07	114,74
ИПВХ	0,48	0,55	0,78	1	0,377	1,62	0,55	4,75
ДН III степени	2,54	0,92	7,55	1	0,006	12,63	2,07	77,04
Асфиксия	1,81	0,57	9,96	1	0,002	6,08	1,98	18,65
ГНКГ	1,83	0,57	10,45	1	0,001	6,26	2,06	19,03
ЛПЛЦ	1,66	1,04	2,53	1	0,112	5,26	0,68	40,73
ТП	0,86	0,87	0,97	1	0,325	2,36	0,43	13,02
СРБ	0,74	0,67	1,21	1	0,271	2,09	0,56	7,74
Константа	-4,59	1,02	20,34	1	0,000	0,010	–	–

Таблица 2. Классификационная таблица распределения компонентов математической модели

Table 2. Classification table of the distribution of components of a mathematical model

Группа наблюдения	Прогнозируемый вариант		
	Группа		Прогнозируемый процент
	сравнения	исследуемая	
Сравнения	43	12	78,2 %
Исследуемая	6	107	94,7 %
Общий процент	–	–	86,5 %

Таблица 3. Показатели метода определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, абс. (%)

Table 3. Indicators of the method for determining the probability of developing congenital pneumonia in premature newborns with very low and extremely low birth weight, abs. (%)

Показатель	Вторая исследуемая группа, n = 37	Вторая группа сравнения, n = 21
ДН III степени	37 (100,0)	9 (42,9)
Асфиксия	37 (100,0)	7 (33,3)
ИПВХ	28 (75,7)	0 (0,0)
ГНКГ	25 (67,6)	0 (0,0)
ТП	17 (45,9)	6 (28,6)
ИООВ	15 (40,5)	6 (28,6)
СРБ	10 (27,0)	5 (23,8)
ЛПЛЦ	3 (8,1)	2 (9,5)

Таблица 4. Классификационная таблица распределения компонентов проверки мощности математической модели

Table 4. Classification table of the distribution of the components of the mathematical model power test

Группа наблюдения	Прогнозируемый вариант		
	Группа		Прогнозируемый процент
	сравнения	исследуемая	
Сравнения	19	2	90,5 %
Исследуемая	2	35	94,6 %
Общий процент	–	–	92,6 %

С-реактивный белок (> 6 мг/л или выше референтного значения), ИПВХ — изменения в плаценте воспалительного характера. В случае, если величина показателя p равна либо больше установленного порогового значения ($\geq 0,73$), вероятность развития ВП высокая.

Определена чувствительность, равная 87,6 %, специфичность — 85,5 % при $AUC = 0,93 \pm 0,048$ (0,89–0,97), $p < 0,001$. С учетом ROC-анализа модели разработана компьютерная программа сопровождения (<http://pneu.bsmu.by>; <https://www.bsmu.by> в меню Врач/Провизор: «Диагностика врожденной пневмонии»), позволяющая дистанционно проводить расчет вероятности развития врожденной пневмонии (табл. 2).

Для проверки мощности модели был проведен дополнительный набор 58 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, не включенных в ранее полученную модель.

Вторую исследуемую группу составили 37 новорожденных с ВП, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, СДР, родившихся в сроке гестации 29,0 (28,0–30,0) недель, с массой тела 1 200,0 (1 090,0–1 300,0) г, длиной тела 37,0 (36,0–40,0) см, окружностью головы 27,0 (26,0–28,0) см и окружностью груди 24,0 (23,0–25,0) см.

Во вторую группу сравнения вошел 21 недоношенный новорожденный с очень низкой массой тела при рождении и СДР, родившийся в сроке гестации 34,0 (32,0–35,0) недель, с массой тела 1 470,0 (1 410,0–1 480,0) г, длиной тела 41,0 (40,0–42,0) см, окружностью головы 30,0 (29,0–31,0) см и окружностью груди 26,0 (25,0–27,0) см. Недоношенных с экстремально низкой массой тела при рождении и СДР без инфекционной патологии в нашем исследовании не было.

Проведен учет параметров метода определения вероятности развития ВП у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (табл. 3).

С помощью компьютерной программы сопровождения (<http://pneu.bsmu.by>; <https://www.bsmu.by> в меню Врач/Провизор: «Диагностика врожденной пневмонии») проведен прогностический расчет для 58 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (табл. 4).

Между 43/55 (78,2 %) недоношенными группы сравнения и 107/113 (94,7 %) недоношенными исследуемой группы согласно компьютерному прогнозу (табл. 2) и 19/21 (90,5 %) недоношенными второй группы сравнения ($\chi^2 = 1,53$, $p = 0,216$) и 35/37 (94,6 %) недоношенными второй исследуемой

группы ($\chi^2 = 0,00$, $p = 0,982$) согласно клиническому исследованию (табл. 4) по таблицам распределения и прогностических расчетов значимых различий не выявлено.

При проверке мощности математической модели получен следующий результат: чувствительность — 0,95, специфичность — 0,90, ПЗПРТ — 0,95, ПЗОПТ — 0,90, ОП — 9,93.

Заключение

Результаты внешней валидации свидетельствуют о высокой мощности математической модели с компьютерной программой сопровождения для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

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

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Suchkov SV, Abe H, Antonova EN, et al. Personalized medicine as an updated model of national health-care system. part 1. strategic aspects of infrastructure. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2017; 62(3):7–14. [Сучков С.В., Абэ Х., Антонов Е.Н. и др. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(3):7–14]. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–7–14.
- Dedov II. Personalized medicine. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019; 74(1):61–70. In Russian [Дедов И.И. Персонализированная медицина. Вестник РАМН. 2019; 74(1):61–70]. DOI: 10.15690/vramn1108.
- Luchinin AS. Prognostic Models in Medicine. Clinical oncohematology. 2023; 16(1):27–36. In Russian [Лучинин А.С. Прогностические модели в медицине.

Клиническая онкогематология. 2023; 16(1):27–36]. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-27-36.

4. Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine: an annotated guide for authors, editors and reviewers. M.: Prakticheskaya medicina, 2011. P. 480. In Russian [Ланг Т.А., Сесик М. Как описать статистику в медицине: аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011. С. 480].

5. Petri A, Sebin K. Visual medical statistics: textbook. 3rd edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. P. 216. In Russian [Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. 3-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 216].

6. Gaisenok OV. Forecasting risk analysis of detection for carotid artery stenosis based on serum levels grading of lipoprotein (a). Health risk analysis. 2022; (3):133–142. In Russian [Гайсёнок О.В. Анализ прогнозирования выявления каротидного атеросклероза в зависимости от градаций уровня липопротеина. Анализ риска здоровью. 2022; (3):133–142]. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.13.

7. Serobabov AS, Hebanenko EV, Denisova LA, et al. Development of an expert system for early diagnosis of diseases: software tools for primary processing and identification of dependencies. Omsk Scientific Bulletin. 2018; 4(160):179–184. In Russian [Серобабов А.С., Чебаненко Е.В., Денисова Л.А. и др. Разработка экспертной системы ранней диагностики заболеваний: программные средства первичной обработки и выявление зависимостей. Омский научный вестник. 2018; 4(160):179–184]. DOI: 10.25206/1813-8225-2018-160-179-184.

8. Panina YS, Narkevich AN, Dmitrenko DV. Predicting the course of mesial temporal lobe epilepsy using logistic regression methods and classification trees. Doktor. Ru. 2022; 21(4):30–35. In Russian [Панина Ю.С., Наркевич А.Н., Дмитренко Д.В. Прогнозирование течения мезиальной височной эпилепсии с использованием методов логистической регрессии и деревьев классификации. Доктор.Ру. 2022; 21(4):30–35]. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-30-35.

9. Harachka AN, Sukalo AV, Pavlovich TP. Model for determining the probability of congenital pneumonia in premature newborns with very low and extremely low birth weight. Pediatriya. Vostochnaya Evropa. 2022; 10(3):351–357. In Russian [Горячко А.Н., Сукало А.В., Павлович Т.П. Модель определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Педиатрия. Восточная Европа. 2022; 10(3):351–357]. DOI: 10.34883/PI.2022.10.3.006.

Информация об авторах:

Горячко Александр Николаевич, к.м.н., доцент, 1-я кафедра детских болезней, Белорусский государственный медицинский университет.

Author information:

Aliaksandr N. Harachka, MD, Associate Professor, 1st Department of Children's Diseases, Belarusian State Medical University.