

УДК 579.61:616.24-053.32-07

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2025-22-1-18>

Микробиом-ассоциированные биомаркеры пневмонии у недоношенных новорожденных детей

А. С. Старовойтова^{1,2}, И. О. Стома², Е. А. Улезко¹, Е. В. Воропаев²,
О. В. Осипкина², А. А. Зятков², А. А. Шафорост², А. А. Ковалев²

¹Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Установить состав микробиома и отобрать целевые таксоны биоматериала верхних дыхательных путей с целью применения результатов в модели постановки диагноза «Врожденная пневмония» (МКБ–10, P23), основанной на микробиом-ассоциированном подходе к оказанию медицинской помощи недоношенным новорожденным детям.

Материалы и методы. Группу исследования составили 154 недоношенных новорожденных ребенка. Забор проводился в первые 5–15 минут жизни стерильным зонд-тампоном. Состав микробиоты верхних дыхательных путей у новорожденных детей определялся методом секвенирования нового поколения. Статистическая обработка данных проводилась в среде программирования R (version 4.3.1), программа RStudio (2023.09.1+494). Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты. По результатам секвенирования роды *Brucella* ($\geq 5,8\%$), *Achromobacter* ($\geq 3,1\%$), *Ralstonia* ($\geq 0,3\%$), *Stenotrophomonas* ($\geq 9,0\%$), *Klebsiella* ($\geq 0,02\%$), *Pseudomonas* ($\geq 1,5\%$) у детей на фоне хронической внутриутробной гипоксии предложено применять в модели постановки диагноза «Врожденная пневмония» (МКБ–10, P23) в рамках микробиом-ассоциированного подхода оказания медицинской помощи недоношенным новорожденным детям. Молекулярно-генетически выделена комбинация (*Pseudomonas* + *Klebsiella*), значимо преобладающая в группе недоношенных новорожденных детей с верифицированным диагнозом «Врожденная пневмония».

Заключение. Разработка микробиом-ассоциированного подхода к оказанию медицинской помощи недоношенным новорожденным детям с врожденной пневмонией позволит сократить временные затраты на диагностический поиск и позволит проводить терапию, отвечающую принципам персонализированной медицины.

Ключевые слова: микробиом верхних дыхательных путей, микробиота недоношенных новорожденных детей, недоношенные младенцы, врожденная пневмония, прогнозирование врожденной пневмонии, искусственный интеллект

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательную версию для публикации.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Источники финансирования. Представленные в статье данные получены в рамках выполнения финансируемого задания «Разработать и внедрить метод определения вероятности развития пневмонии у недоношенных новорожденных» подпрограммы «Здоровье матери и ребенка» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг».

Для цитирования: Старовойтова АС, Стома ИО, Улезко ЕА, Воропаев ЕВ, Осипкина ОВ, Зятков АА, Шафорост АА, Ковалев АА. Микробиом-ассоциированные биомаркеры пневмонии у недоношенных новорожденных детей. Проблемы здоровья и экологии. 2025;22(1):145–156. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2025-22-1-18>

Microbiome-associated biomarkers of pneumonia in premature newborns

Anastasia S. Starovoitova^{1,2}, Igor O. Stoma², Alena A. Ulezko¹, Evgenii V. Voropaev²,
Olga V. Osipkina², Aliaksei A. Ziatskov², Alexander S. Shaforost²,
Alexey A. Kovalev²

¹Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”, Minsk, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To establish the composition of microbiome and select target taxa of upper respiratory tract biomaterial in order to apply the results in the model of diagnosis of Congenital pneumonia (ICD – 10 P23), based on a microbiome-associated approach to providing medical care to premature newborns.

© А. С. Старовойтова, И. О. Стома, Е. А. Улезко, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, А. А. Зятков, А. С. Шафорост, А. А. Ковалев, 2025

Materials and methods. The study group consisted of 154 premature newborns. The sampling was carried out in the first 5-15 minutes of life with a sterile probe swab. The composition of the upper respiratory tract microbiota in newborns was determined by the new generation sequencing method. Statistical data processing was carried out in the R programming environment (version 4.3.1), the RStudio program (2023.09.1+494). The significance level is assumed to be 0.05.

Results. According to the sequencing results, the genera *Brucella* ($\geq 5.8\%$), *Achromobacter* ($\geq 3.1\%$), *Ralstonia* ($\geq 0.3\%$), *Stenotrophomonas* ($\geq 9.0\%$), *Klebsiella* ($\geq 0.02\%$), *Pseudomonas* ($\geq 1.5\%$) in children with chronic intrauterine hypoxia were proposed to be used in the model of diagnosis of “Congenital pneumonia” (ICD – 10 P23) as a part of microbiome-associated approach to providing medical care to premature newborns. A combination (*Pseudomonas* + *Klebsiella*) has been isolated molecularly and genetically, which is significantly predominant in the group of premature newborns with a verified diagnosis of Congenital pneumonia.

Conclusion. Development of a microbiome-associated approach to providing medical care to premature newborns with congenital pneumonia will reduce the time spent on diagnostic search, and allow conduct therapy that meets the principles of personalized medicine.

Keywords: *microbiome of the upper respiratory tract, microbiota of premature newborns, premature infants, congenital pneumonia, prediction of congenital pneumonia, artificial intelligence*

Author contributions. All authors made significant contributions to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version for publication.

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

Funding. The data presented in the article were obtained within performing funded task “To develop and implement a method for determining the probability of developing pneumonia in premature newborns” of the subprogram “Maternal and Child Health” of the State Scientific and Technical Program “Scientific and Technical Quality and Accessibility Assurance of Medical Services”.

For citation: Starovoitova AS, Stoma IO, Ulezko AA, Voropaev EV, Osipkina OV, Ziatskov AA, Shaforost AA, Kovalev AA. Microbiome-associated biomarkers of pneumonia in premature infants. *Health and Ecology Issues*. 2025;22(1):145–156. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2025-22-1-18>

Введение

Врожденная пневмония развивается в результате трансплацентарного переноса возбудителя, поступления в легкие околоплодных вод, а также при аспирации инфицированным содержимым родовых путей. Состояние недоношенности, синдром дыхательного расстройства у новорожденного, перенесенная внутриутробная гипоксия могут обуславливать морфофункциональную и иммунологическую незрелость легочной ткани, способствуя реализации инфекционного процесса в ней. На данный момент основным критерием диагностики врожденной пневмонии является наличие инфильтративных или очаговых теней на рентгенограмме органов грудной полости. Однако рентгенологические симптомы врожденной пневмонии не обладают необходимой специфичностью и достаточно вариабельны [1–3].

Внедрение в клиническую практику микробиом-ассоциированного подхода к оказанию медицинской помощи недоношенным новорожденным детям с врожденной пневмонией позволит сократить временные затраты на диагностический поиск и позволит проводить терапию, отвечающую принципам персонализированной медицины [4–11].

Цель исследования

Установить состав микробиома и отобрать целевые таксоны биоматериала верхних дыхательных путей с целью применения результатов в модели постановки диагноза «Врожденная

пневмония» (МКБ–10, P23), основанной на микробиом-ассоциированном подходе к оказанию медицинской помощи недоношенным новорожденным детям.

Материалы и методы

Группу исследования составили 154 недоношенных новорожденных ребенка: 75 — с верифицированным диагнозом «Врожденная пневмония» (P23.0) на фоне перенесенной хронической внутриутробной гипоксии (основная группа), 79 — с диагнозом «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода» (P35–P39) и не имеющие поражения легочной ткани (группа сравнения). Забор биоматериала с поверхности верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных детей проводился в первые 5–15 минут жизни стерильным зонд-тампоном.

Состав микробиоты верхних дыхательных путей у новорожденных детей определялся методом секвенирования нового поколения с помощью секвенатора MiSeq (Illumina), с использованием протокола, основанного на анализе гипервариабельных регионов гена 16s рРНК. Проверка качества прочтений осуществлялась с помощью программного обеспечения FastQC [8]. Удаление последовательностей праймеров осуществлялось с помощью программного обеспечения preprocess 16S. Удаление низкокачественных фрагментов прочтений выполнялось с помощью программного обеспечения Trimmomatic [9]. Назначение таксономических уровней и количественная оценка

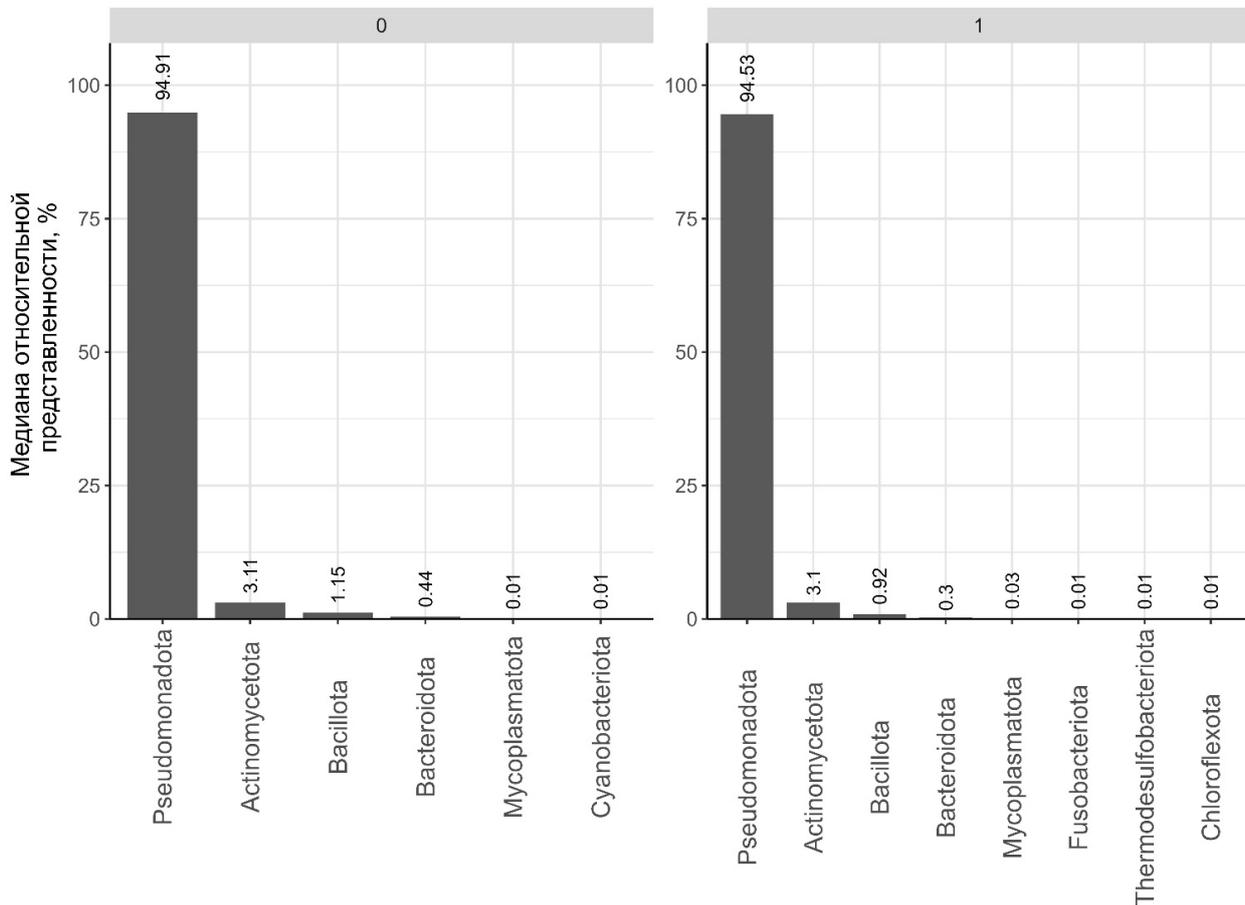
состава микробиома выполнялись с помощью программы Kraken2 [10, 11] (база 6/5/2024). Статистическая обработка данных проводилась в среде программирования R (version 4.3.1) [12], программа RStudio (2023.09.1+494) [13] с применением библиотеки tidyverse (version 2024.09.1+394) [14]. Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В группе недоношенных новорожденных с верифицированным диагнозом «Врожденная пневмония» (основная группа, 75 детей) срок гестации (Median [Q1; Q3]) составил 28,00 [26,00; 30,00] недель по сравнению с группой недоношенных новорожденных с диагнозом «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода» без повреждения легочной ткани

(группа сравнения, 79 новорожденных) — 33,00 [31,00; 35,00] недели при $p\text{-val} < 0,001$. Масса тела у новорожденных основной группы — 990,00 [845,00; 1480,00] граммов по сравнению с новорожденными группы сравнения — 2030,00 [1480,00; 2570,00] граммов при $p\text{-val} = 0,001$.

В исследуемых группах доминирующим типом являлись *Pseudomonadota* (значение медианной представленности составляет 94,91 %; 94,53 %); наименее представленными были типы *Actinomycetota* (3,11 %; 3,1 %), *Bacillota* (1,15 %; 0,92 %), *Bacteroidota* (0,44 %; 0,3 %), *Mycoplasmata* (0,01 %; 0,03 %), *Cyanobacteriota* (0,01 %; 0), *Fusobacteriota*, *Thermodesulfobacteriota*, *Chloroflexota* (0; 0,01 %). Данные представлены на рисунке 1.



Приведены таксоны, медиана относительной представленности которых в группах больше 0.005%

Рисунок 1. Медианная представленность основных таксономических типов бактерий в составе микробиома верхних дыхательных путей новорожденных в группах: основная группа (1) — «Врожденная пневмония» (n = 75); группа сравнения (0) — «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода» без повреждения легочной ткани (n = 79)
 Figure 1. Median representation of the main taxonomic types of bacteria in the microbiome of the upper respiratory tract of newborns in groups: main group (1) – “Congenital pneumonia” (n=75); comparison group (0) – “Infectious diseases specific to the perinatal period” without damage to lung tissue (n=79)

Сравнение относительной представленности наиболее многочисленных таксонов в груп-

пах отображено на рисунке 2.

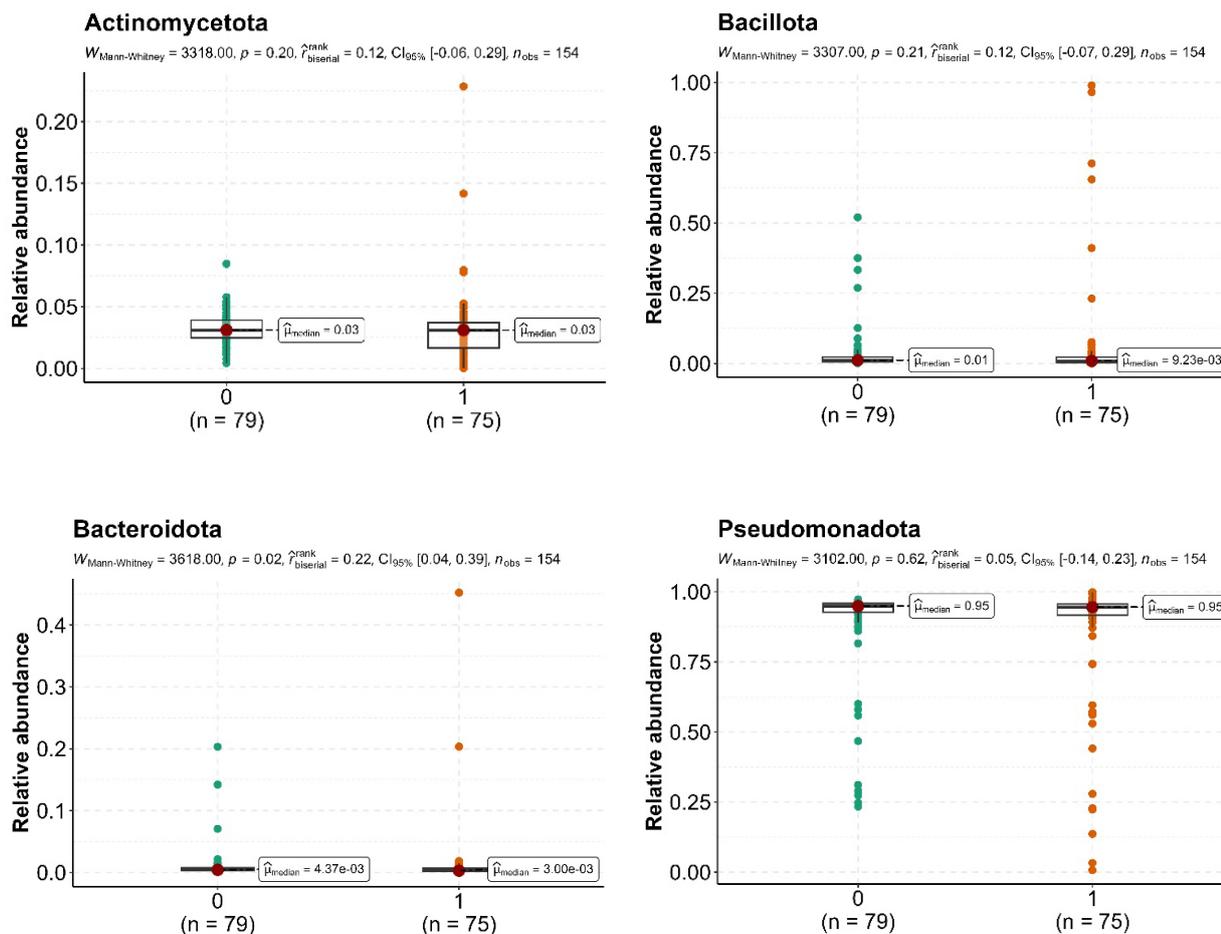


Рисунок 2. Графики сравнения относительной представленности наиболее многочисленных таксонов на уровне типа в группах: основная группа (1) — «Врожденная пневмония» ($n = 75$), группа сравнения (0) — «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода» без повреждения легочной ткани ($n = 79$)

Figure 2. Graphs comparing the relative representation of the most numerous taxa at the type level in groups: main group (1) – “Congenital pneumonia” ($n=75$), comparison group (0) – “Infectious diseases specific to the perinatal period” without damage to lung tissue ($n=79$)

С использованием одномерного анализа (тест Манна – Уитни) выявлены достоверные различия в относительной представленности бактерий типа *Bacteroidota* (Me [Q1; Q3], %: 0,44 [0,29; 0,78] к 0,3 [0,16; 0,74]; $p = 0,0179$), *Chlamydiota* (Me [Q1; Q3], %: 0 [0; 0] к 0 [0; 0,01]; $p = 0,0407$), *Chloroflexota* (Me [Q1; Q3], %: 0 [0; 0] к 0,01 [0; 0,01]; $p = 0,0010$), *Fusobacteriota* (Me [Q1; Q3], %: 0 [0; 0,01] к 0,01 [0; 0,03]; $p = 0,0380$), *Mycoplasmata* (Me [Q1; Q3], %: 0,01 [0; 0,04] к 0,03 [0,01; 0,05]; $p = 0,0009$), *Planctomycetota* (Me [Q1; Q3], %: 0 [0; 0] к 0 [0; 0,01]; $p = 0,0016$), *Thermodesulfobacteriota*

(Me [Q1; Q3], %: 0 [0; 0,01] к 0,01 [0; 0,01]; $p = 0,0458$) в сравниваемых группах на уровне типа.

После изучения функциональных и биохимических свойств микроорганизмов, полученных с поверхности верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных детей, отобраны таксоны: *Chloroflexota*, *Fusobacteriota*, *Thermodesulfobacteriota*. Графики сравнения относительной представленности таксонов в группах отображены на рисунке 3.

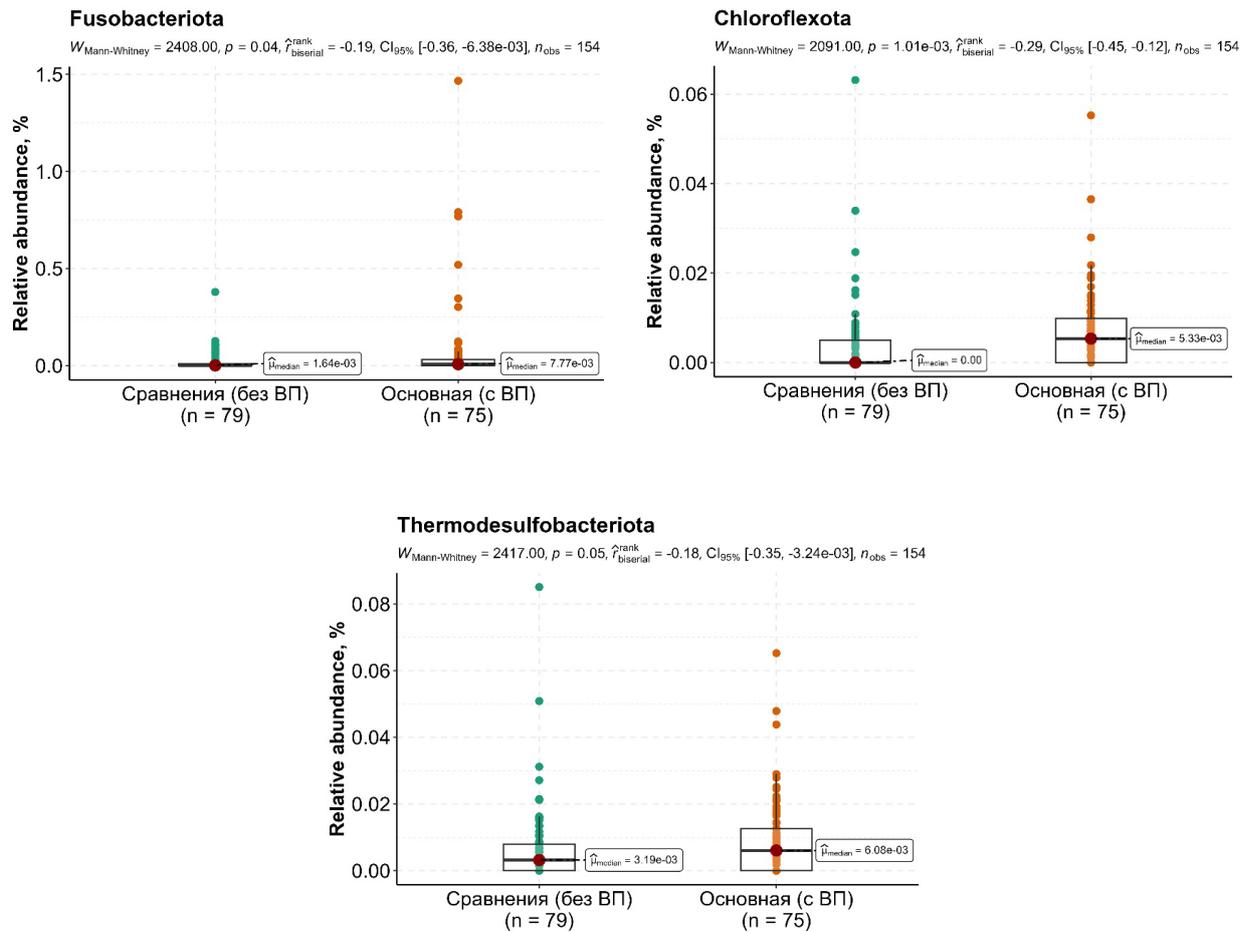
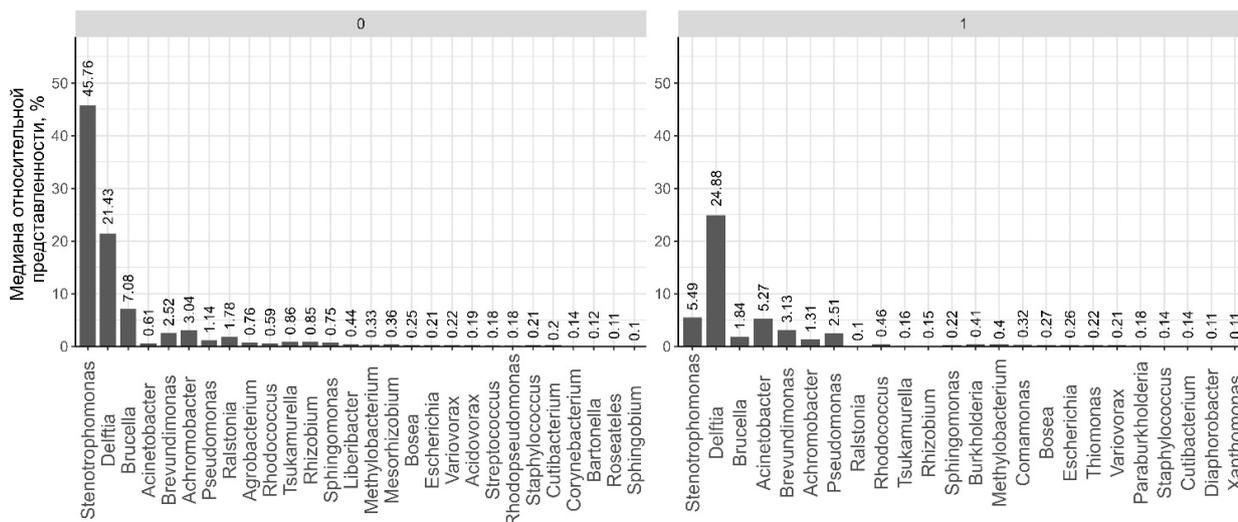


Рисунок 3. Графики сравнения относительной представленности таксонов (с учетом физиологических и биохимических свойств) на уровне типа в группах: основная группа (1) — «Врожденная пневмония» (n = 75), группа сравнения (0) — «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода» без повреждения легочной ткани (n = 79)
 Figure 3. Graphs comparing the relative representation of taxa (taking into account physiological and biochemical properties) at the type level in groups: main group (1) – “Congenital pneumonia” (n=75), comparison group (0) – “Infectious diseases specific to the perinatal period” without damage to lung tissue (n=79)

Полученные данные свидетельствуют о доминировании рода *Delftia* (21,43 %; 24,88 %), *Brucella* (7,08 %; 1,84 %), *Acinetobacter* (0,61 %; 5,27 %), *Brevundimonas* (2,52 %; 3,13 %), *Achromobacter* (3,04 %; 1,31 %), *Pseudomonas* (1,14 %; 2,51 %), *Staphylococcus* (0,21 %; 0,14 %), а также рода *Stenotrophomonas* в группе сравнения (45,76 %). Выделен ряд микроорганизмов, присутствующих в одной группе пациентов и полностью отсутствующих в другой: у недоношенных новоро-

жденных детей с верифицированным диагнозом «Врожденная пневмония» выделены образцы *Burkholderia* (0,41 %), *Comamonas* (0,32 %), *Thiomonas* (0,22 %), *Paraburkholderia* (0,18 %), *Diaphorobacter* и *Xanthomonas* (0,11 % соответственно); а в группе сравнения — *Agrobacterium* (0,76 %), *Liberibacter* (0,44 %), *Acidovorax* (0,19 %), *Rhodopseudomonas* (0,18 %), *Streptococcus* (0,18 %), *Bartonella* (0,12 %), *Roseateles* (0,11 %), *Sphingobium* (0,1 %). Данные представлены на рисунке 4.



Приведены таксоны, медиана относительной представленности которых в группах больше 0.1%

Рисунок 4. Медианная представленность основных родов бактерий в составе микробиома верхних дыхательных путей новорожденных в группах: основная группа (1) — «Врожденная пневмония» ($n = 75$), группа сравнения (0) — «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода» без повреждения легочной ткани ($n = 79$)
 Figure 4. Median representation of the main bacterial genera in the upper respiratory tract microbiome of newborns in groups: main group (1) – “Congenital pneumonia” ($n=75$), comparison group (0) – “Infectious diseases specific to the perinatal period” without damage to lung tissue ($n=79$)

Для оценки различий между основной и группой сравнения выполнен одномерный анализ (тест Манна – Уитни). Достоверные различия отмечались по следующим показателям на уровне рода: *Brucella* (Me [Q1; Q3], %: 7,08 [1,8; 8,19] к 1,84 [0,95; 4,65]; $p = 0,0000$), *Achromobacter* (Me [Q1; Q3], %: 3,04 [1,29; 3,71] к 1,31 [0,73; 2,43]; $p = 0,0000$), *Ralstonia* (Me [Q1; Q3], %: 1,78 [0,17; 2,33] к 0,10 [0,04; 2,24]; $p = 0,0026$), *Oligella* (Me [Q1; Q3], %: 0,0038 [0,0016; 0,01] к 0,0114 [0,0018; 0,019]; $p = 0,0045$), *Stenotrophomonas* (Me [Q1; Q3], %: 45,76 [5,8; 48,57] к 5,49 [3,47; 46,7]; $p = 0,0001$), *Klebsiella* (Me [Q1; Q3], %: 0,02 [0,0088; 0,0534] к 0,0451 [0,0243; 0,0707]; $p = 0,0008$), *Pseudomonas* (Me [Q1; Q3], %: 1,14 [0,5088; 3,9670] к 2,51 [1,066; 4,465]; $p = 0,0065$). Графики сравнения относительной представленности таксонов в группах отображены на рисунке 5.

На рисунке 6 отражено сравнение групп по микробному составу в пределах биологического образца.

Тест Permutational Multivariate Analysis of Variance Using Distance Matrices: $F 6,4748$ $Pr(>F) 0,001$, что говорит о наличии тенденции в различиях таксономического состава между группами.

Для отбора целевых таксонов на уровне рода сопоставлены результаты нескольких подходов к оценке дифференциальной относительной плотности в группах пациентов: основная группа (1) — «Врожденная пневмония» ($n = 75$), группа сравнения (0) — «Инфекционные болез-

ни, специфичные для перинатального периода» без повреждения легочной ткани ($n = 79$). Ориентация на результат в порядке значимости: ANCOM-BC ($p_{adj} < 0,15$), DESeq2 ($p_{adj} < 0,15$), ALDEx2 ($p_{adj} < 0,15$), ZicoSeq ($p_{adj} < 0,15$), MaAsLin2 ($p_{adj} < 0,15$), LinDA ($p_{adj} < 0,15$), тест Манна – Уитни ($p < 0,05$). В дальнейшем отображены совпадающие результаты, в случае несовпадения — выбор таксона с наименьшим уровнем значимости и наибольшим размером эффекта. Таксоны, демонстрирующие дифференциальную плотность в группах: *Brucella*, *Ralstonia*, *Stenotrophomonas*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*.

Для каждого отдельно выбранного таксона проведен ROC-анализ, точка отсечения — минимальное расстояние до верхнего левого угла ROC-пространства:

- *Brucella* (AUC 0,731, optimal_cutpoint 5,819, sensitivity 0,88, specificity 0,57) (рисунок 7).
- *Achromobacter* (AUC 0,73, optimal_cutpoint 3,087, sensitivity 0,667, specificity 0,658) (рисунок 8).
- *Ralstonia* (AUC 0,641, optimal_cutpoint 0,303, sensitivity 0,653, specificity 0,709) (рисунок 9).
- *Stenotrophomonas* (AUC 0,679, optimal_cutpoint 9,01, sensitivity 0,64, specificity 0,671) (рисунок 10).
- *Klebsiella* (AUC 0,657, optimal_cutpoint 0,02, sensitivity 0,693, specificity 0,595) (рисунок 11).
- *Pseudomonas* (AUC 0,627, optimal_cutpoint 1,484, sensitivity 0,6, specificity 0,684) (рисунок 12).

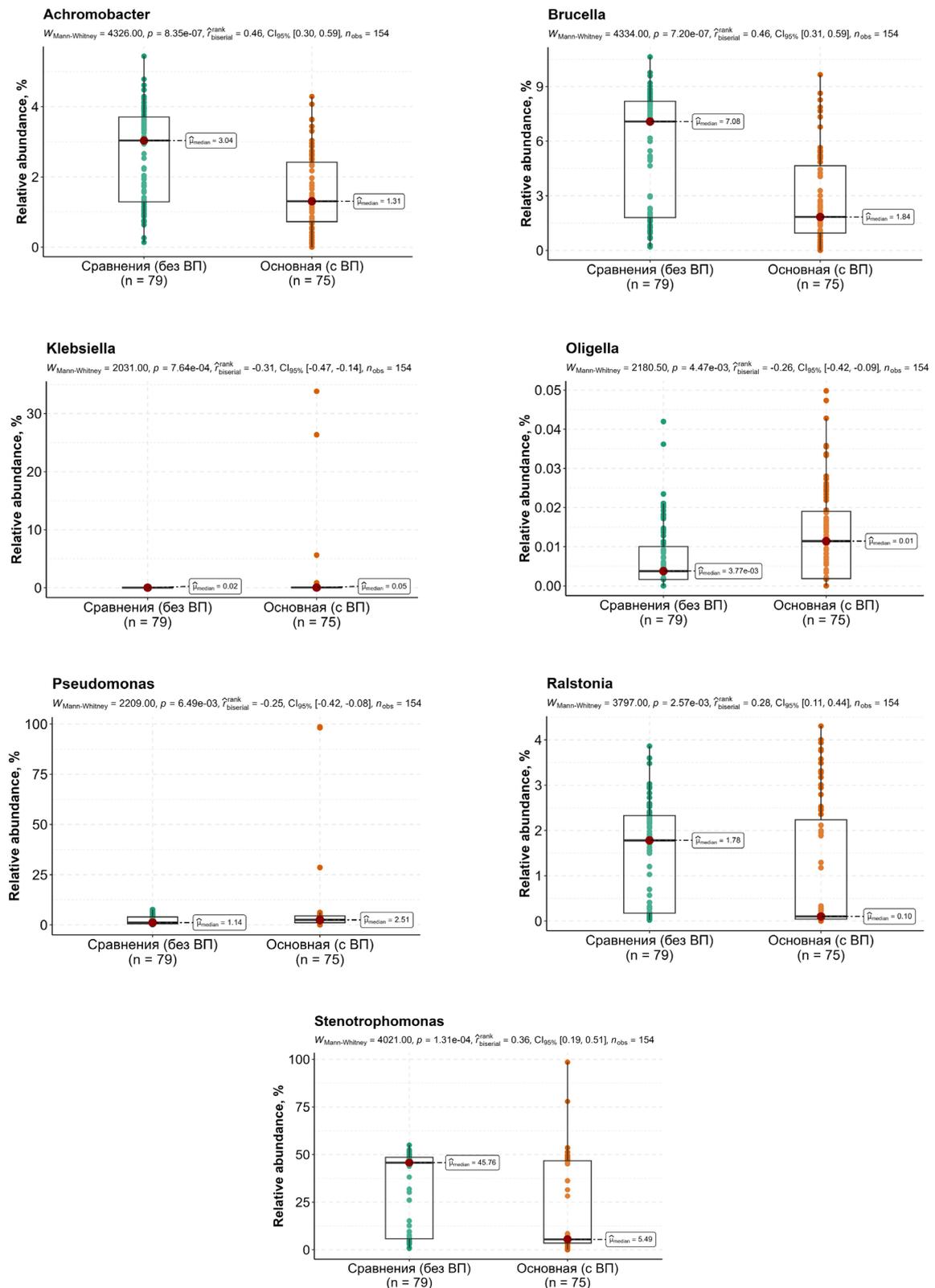


Рисунок 5. Графики сравнения относительной представленности таксонов на уровне рода в группах: основная группа (1) — «Врожденная пневмония» (n = 75), группа сравнения (0) — «Инфекционные болезни для перинатального периода» без повреждения легочной ткани (n = 79)
 Figure 5. Graphs comparing the relative representation of taxa at the genus level in groups: main group (1) – “Congenital pneumonia” (n=75), comparison group (0) – “Infectious diseases specific to the perinatal period” without damage to lung tissue (n=79)

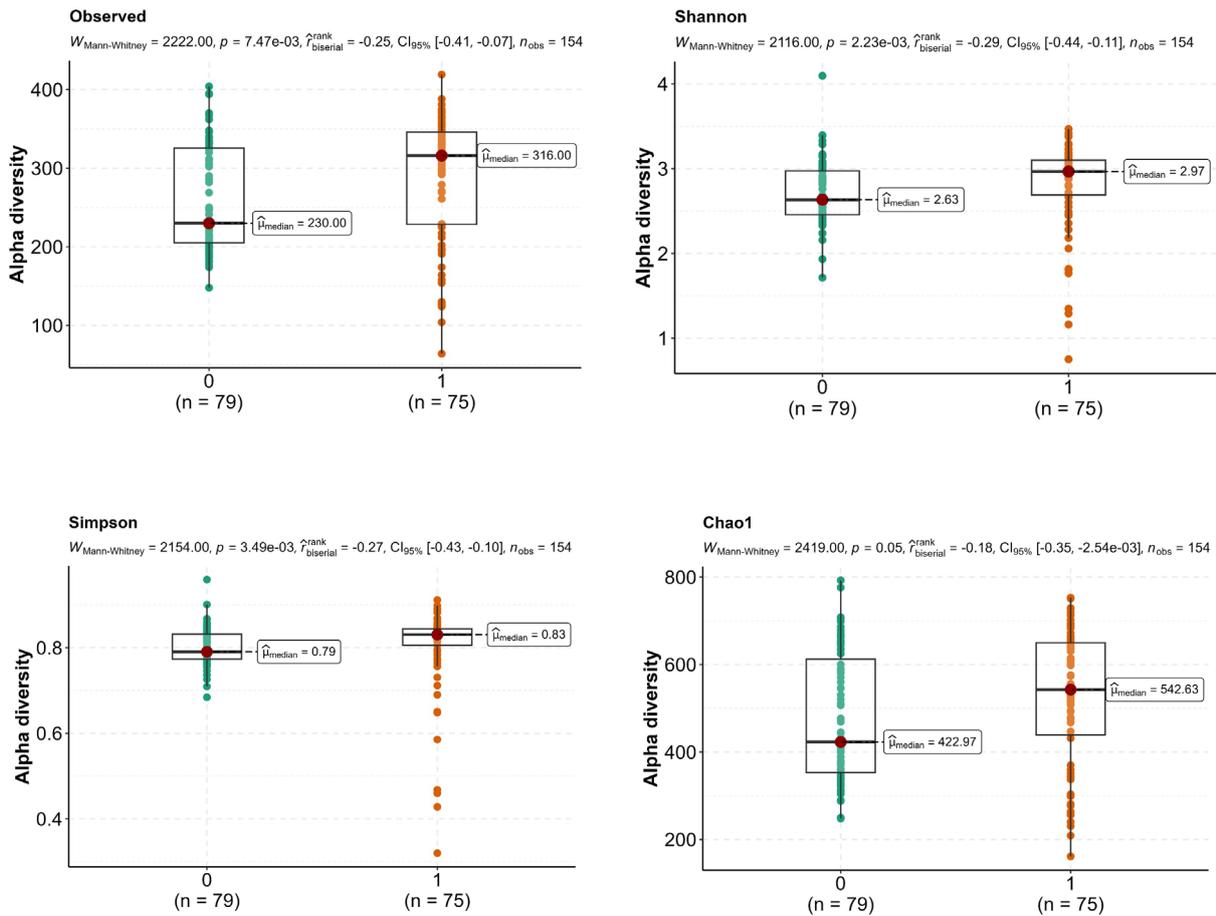


Рисунок 6. Альфа-разнообразие (сравнение групп): основная группа (1) — «Врожденная пневмония» (n = 75), группа сравнения (0) — без повреждения легочной ткани (n = 79)
 Figure 6. Alpha diversity (comparison of groups): main group (1) – “Congenital pneumonia” (n=75), comparison group (0) – without damage to lung tissue (n=79)

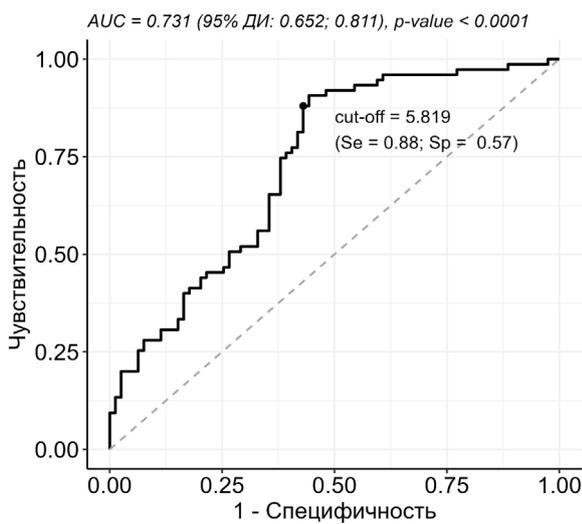


Рисунок 7. ROC-кривая для целевого таксона *Brucella*
 Figure 7. ROC curve for the target taxon *Brucella*

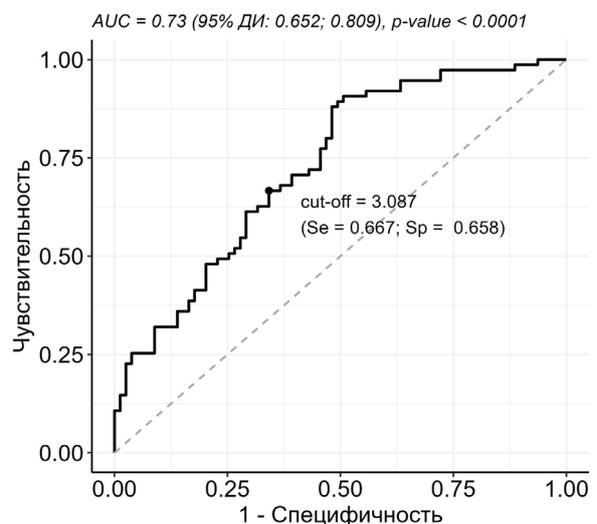


Рисунок 8. ROC-кривая для целевого таксона *Achromobacter*
 Figure 8. ROC curve for the target taxon *Achromobacter*

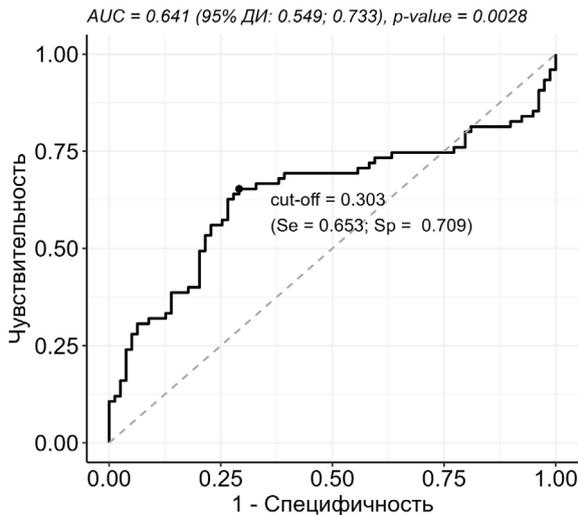


Рисунок 9. ROC-кривая для целевого таксона *Ralstonia*
Figure 9. ROC curve for the target taxon *Ralstonia*

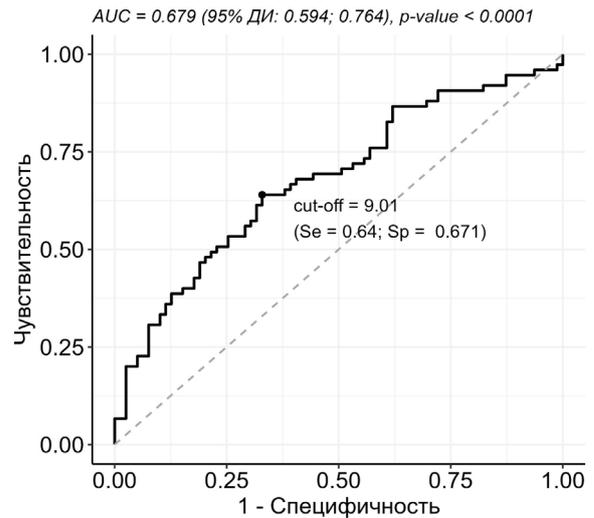


Рисунок 10. ROC-кривая для целевого таксона *Stenotrophomonas*
Figure 10. ROC curve for the target taxon *Stenotrophomonas*

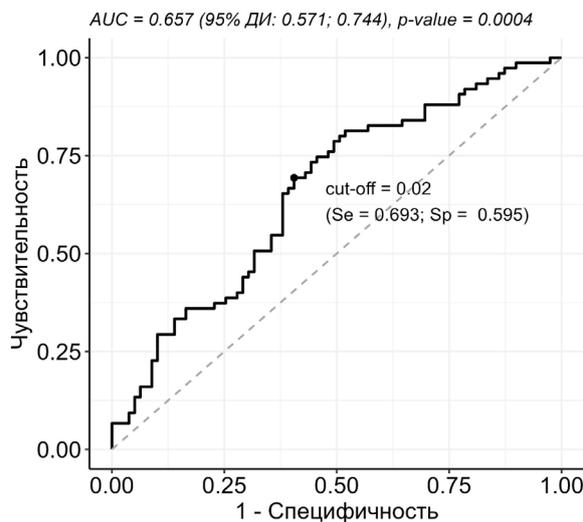


Рисунок 11. ROC-кривая для целевого таксона *Klebsiella*
Figure 11. ROC curve for the target taxon *Klebsiella*

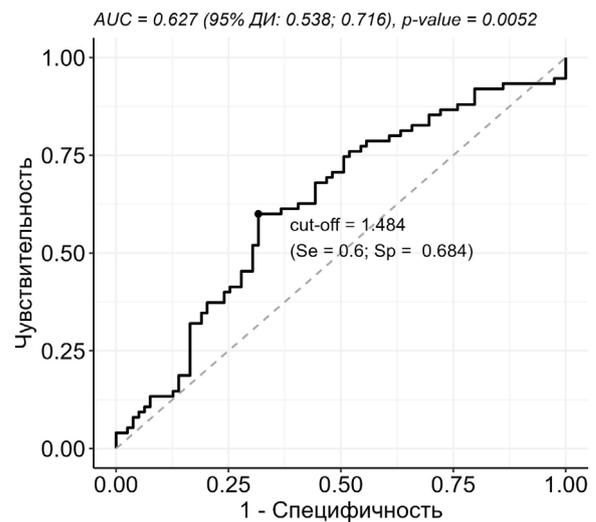


Рисунок 12. ROC-кривая для целевого таксона *Pseudomonas*
Figure 12. ROC curve for the target taxon *Pseudomonas*

Функциональные признаки выбора целевых таксонов на уровне рода:

— *Brucella*: аэробы, неподвижные грамотрицательные бактерии, возможна вертикальная передача возбудителя, вызывают поражение легких. Патогенные формы путем колонизации плацентарных трофобластов вызывают выкидыш до 21-й недели гестации включительно или преждевременные роды после 22-й недели.

— *Achromobacter*: аэробы, грамотрицательные бактерии, имеют жгутики, способны к существованию в воде, оппортунистические патогены на фоне иммунодефицита у недоношенных новорожденных детей.

— *Ralstonia*: аэробы, неферментативные оксидазоположительные грамотрицательные бактерии, инфекционные патогены на фоне иммунодефицита у недоношенных новорожденных детей.

— *Stenotrophomonas*: аэробы, грамотрицательные бактерии, оппортунистические патогены с высокой вероятностью мультирезистентности к антибактериальной терапии, способны к существованию в воде; являются возбудителями пневмонии.

— *Klebsiella*: факультативные анаэробы, грамотрицательные бактерии, оксидазоотрицательные стержнеобразные патогены с замет-

ной капсулой на основе полисахарида; являются возбудителями пневмонии.

— *Pseudomonas*: аэробы, грамотрицательные бактерии, каталазаположительные / оксидазапеременные оппортунистические патогены на фоне иммунодефицита у недоношенных новорожденных детей; возбудитель пневмонии.

Выявлено наиболее значимое комбинаторное соотношение (общее число — 131054 комбинации) патологического спектра к *Bifidobacterium* микробиома верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией (таблица 1).

Таблица 1. Наиболее значимое комбинаторное соотношение патологического спектра к *Bifidobacterium* микробиома верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией

Table 1 – The most significant combinatorial ratio of the pathological spectrum to the *Bifidobacterium* microbiome of the upper respiratory tract in premature newborns with congenital pneumonia

Комбинации	AUC	optimal_cutpoint	sensitivity	specificity
(<i>Stenotrophomonas</i> + <i>Brucella</i>) / <i>Bifidobacterium</i>	0,7051	14161,387	0,6962	0,6533
(<i>Stenotrophomonas</i> + <i>Achromobacter</i>) / <i>Bifidobacterium</i>	0,7013	12650,750	0,6962	0,6400
(<i>Brucella</i> + <i>Achromobacter</i>) / <i>Bifidobacterium</i>	0,7132	1328,000	0,7468	0,6000
(<i>Brucella</i> + <i>Ralstonia</i>) / <i>Bifidobacterium</i>	0,7124	1686,500	0,7342	0,6267
(<i>Stenotrophomonas</i> + <i>Brucella</i> + <i>Achromobacter</i>) / <i>Bifidobacterium</i>	0,7046	11101,500	0,7468	0,6000
(<i>Stenotrophomonas</i> + <i>Brucella</i> + <i>Ralstonia</i>) / <i>Bifidobacterium</i>	0,7035	14615,000	0,6962	0,6533
(<i>Brucella</i> + <i>Achromobacter</i> + <i>Ralstonia</i>) / <i>Bifidobacterium</i>	0,7139	2166,500	0,7342	0,6133
(<i>Stenotrophomonas</i> + <i>Brucella</i> + <i>Achromobacter</i> + <i>Ralstonia</i>) / <i>Bifidobacterium</i>	0,7046	11781,333	0,7342	0,6133

Выделена комбинация, которая значительно преобладает в группе недоношенных новорожденных детей с верифицированным диагнозом «Врожденная пневмония» и имеет значение AUC больше 0,60: (*Pseudomonas* + *Klebsiella*) — $p = 0,0005$, AUC 0,6623, optimal_cutpoint 1,5023, sensitivity 0,64, specificity 0,6835.

Применение искусственного интеллекта в рамках микробиом-ассоциированного подхода к диагностике врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей

Программа искусственного интеллекта основана на сочетании работы двух нейронных сетей: алгоритма Categorical Boosting (анализ данных микробиома верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных) и алгоритма Residual Network (чтение снимков ультразвукового исследования легочной ткани у недоношенных новорожденных) [8, 9, 11].

Операционные характеристики предлагаемой разработки в сравнении с действующими алгоритмами на обучающей выборке: площадь под

ROC-кривой AUC = 1 (95 % ДИ: 0,97; 1). Чувствительность, отражающая долю истинно положительных результатов, составила 1 (95 % ДИ: 0,95; 1), специфичность, отражающая долю истинно отрицательных результатов — 1 (95 % ДИ: 0,93; 1); положительная прогностическая ценность — 1 (95 % ДИ: 0,95; 1); отрицательная прогностическая ценность — 1 (95 % ДИ: 0,93; 1).

Операционные характеристики предлагаемой разработки в сравнении с действующими алгоритмами на тестовой выборке: площадь под ROC-кривой AUC = 1 (95 % ДИ: 0,88; 1). Чувствительность, отражающая долю истинно положительных результатов, составила 1 (95 % ДИ: 0,48; 1), специфичность, отражающая долю истинно отрицательных результатов — 1 (95 % ДИ: 0,86; 1); положительная прогностическая ценность — 1 (95 % ДИ: 0,48; 1); отрицательная прогностическая ценность — 1 (95 % ДИ: 0,86; 1).

Заключение

По результатам секвенирования роды *Brucella* ($\geq 5,8$ %), *Achromobacter* ($\geq 3,1$ %), *Ralstonia* ($\geq 0,3$ %), *Stenotrophomonas* ($\geq 9,0$ %), *Klebsiella* ($\geq 0,02$ %), *Pseudomonas* ($\geq 1,5$ %) у не-

доношенных младенцев на фоне перенесенной хронической внутриутробной гипоксии [8, 9, 11] предложено применять в модели постановки диагноза «Врожденная пневмония» (МКБ–10, P23) в рамках микробиом-ассоциированного подхода к оказанию медицинской помощи недоношенным новорожденным детям. Молекулярно-генетически выделена комбинация (*Pseudomonas* + *Klebsiella*), значимо преобладающая в группе недоношенных новорожденных детей с вери-

фицированным диагнозом «Врожденная пневмония». Применение данного подхода позволит своевременно и достоверно верифицировать данное состояние, сократит расходы на оказываемые медицинские услуги за счет сокращения нерациональных и неэффективных рутинных диагностических манипуляций, что в последствии позволит повысить качество оказываемой медицинской помощи.

Список литературы / References

1. Зубков В.В., Байбарина Е.Н., Рюмина И.И., Дегтярев Д.Н. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей. *Акушерство и гинекология*. 2012;(7):68-73. [дата обращения 2025 январь 18]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18201953>
2. Инакова Б.Б., Нуридина Г.Т., Шамсутдинова Д. Способствующие факторы развития внутриутробных инфекций у недоношенных детей. *Re-health journal*. 2023;18(2):14-17. [дата обращения 2025 январь 18]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sposobstvuyuschie-factory-razvitiya-vnutritrobnyh-infektsiy-u-vedonosshennyh-detey>
3. Антонов А.А., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., Иванов Д.О. и др. Врожденная пневмония (клинические рекомендации). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017;(4):133-148. DOI: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00049>
4. Antonov AG, Baybarina EN, Balashova EN, Degtyarev DN, Zubkov VV, Ivanov DO, et al. Congenital pneumonia (clinical practice guidelines). *Neonatology: News, Views, Education*. 2017;(4):133-148. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00049>
5. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинский В.Е., ред. Акушерство. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 1080 с.
6. Saveleva GM, Sukhikh GT, Serova VN, Radzinskiy VE, editor. *Obstetrics. National guide*. Moscow; GEOTAR-Media; 2022. 1080 p. (In Russ.).
7. Стома И.О. Микробиом дыхательных путей. Учебно-методическое пособие. Москва; 2023. 104 с. [дата обращения 2025 январь 18]. Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970476925.html>
8. Stoma IO. Microbiome of respiratory tract. Educational and methodological manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 104 p. [date of access 2025 January 18]. Available from: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970476925.html>
9. Стома И.О. Микробиом в медицине: руководство для врачей. Москва; 2024. 320 p.
10. Stoma IO. Microbiome in medicine: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. 320 p. (in Russ.).
11. Старовойтова А.С., Улезко Е.А., Дармоян Н.А., Болбатовская Е.В., Стома И.О. Актуальность изучения микробиома верхних дыхательных путей при развитии врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей. *Медицинские новости*. 2024;(8):26-29. [дата обращения 2025 январь 18]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=72703129>
12. Starovoitova AS, Ulezko EA, Darmoyan NA, Bolbatovskaya EV, Stoma IO. The Relevance of Studying the Microbiome of the Upper Respiratory Tract in the Development of Congenital Pneumonia in Premature Newborns. *Medical News*. 2024;(8):26-29. [date of access 2025 January 18]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=72703129> (In Russ.).
13. Старовойтова А.С., Улезко Е.А., Осипкина О.В., Зятков А.А., Шафорост А.А., Стома И.О. Микробиом-ассоциированный подход диагностики врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей: особенности состава микробиоты верхних дыхательных путей и уровень фактора, индуцированного гипоксией (hif - 1 – альфа). *Медицинские новости*. 2024;(11):77-82. [дата обращения 2025 январь 18]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=79083393>
14. Starovoitova AS, Ulezko EA, Osipkina OV, Ziatskov AA, Shaforost AA, Kovalev AA, Stoma IO. Microbiome - Associated Approach for the Diagnosis of Congenital Pneumonia in Premature Infants: Features of The Composition of the Microbiota of the Upper Respiratorytract and the Level of Hypoxia - Induced Factor (Hif-1). *Medical News*. 2024;(11):77-82. [date of access 2025 January 18]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=79083393> (In Russ.).
15. Старовойтова А.С., Стома И.О., Улезко Е.А., Ковалев А.А. Микробиом-ассоциированное прогнозирование врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2024;13(4):429-439. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.4.029>
16. Starovoitova AS, Stoma IO, Ulezko AA, Kovalev AA. Microbiome-Associated Prognosis of Congenital Pneumonia in Premature Infants. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2024;13(4):429-439. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.4.029>
17. Старовойтова А.С., Стома И.О., Улезко Е.А., Ковалев А.А. Микробиом-ассоциированное прогнозирование врожденной пневмонии у новорожденных – интеграция в клиническую практику. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2022;10(3):379-386. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.3.008>
18. Starovoitova AS, Ulezko EA, Stoma IO. The Microbiome of the Upper Respiratory Tract in Newborns – Integration into Clinical Practice. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2022;10(3):379-386. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.3.008>
19. Старовойтова А.С., Улезко Е.А., Стома И.О., Ковалев А.А. Микробиом-ассоциированное прогнозирование врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей. *Azərbaycan Pediatriya Jurnalı (Azerbaijan Pediatrics Journal)*. 2024;4(2):105-112. [дата обращения 2025 январь 18]. Режим доступа: <https://pediatriyajurnali.az/index.php/apj/article/view/20/21>
20. FastQC: A Quality Control Tool for High Throughput Sequence Data [date of access 2025 January 18]. Available from: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
21. Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014 Aug 1;30(15):2114-2120. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu170>
22. Wood DE, Lu J, Langmead B. Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biol*. 2019 Nov 28;20(1):257.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1891-0>15. Wood DE, Salzberg SL. Kraken: ultrafast metagenomic sequence classification using exact alignments. *Genome Biol.* 2014;15(3):R46.DOI: <https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-3-r46>16. RStudio Team (2020). *RStudio: Integrated Development for R*. RStudio, PBC, Boston, MA [date of access 2025 January 28]. Available from: <http://www.rstudio.com/>17. R Core Team (2022). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [date of access 2025 January 28]. Available from: <https://www.R-project.org/>18. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan L, François R, et al. Welcome to the Tidyverse. *J Open Source Softw.* 2019;4(4):1686.DOI: <https://doi.org/10.21105/joss.01686>

Информация об авторах / Information about the authors

Старовойтова Анастасия Сергеевна, врач-неонатолог отделения для новорожденных, ГУ «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”», Минск, Беларусь; соискатель кафедры инфекционных болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5265-0243>e-mail: truhananastas@yandex.by

Стома Игорь Олегович, д.м.н., профессор, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>e-mail: gsmu@gsmu.by

Улезко Елена Альбертовна, д.м.н., профессор, заместитель директора по педиатрии, ГУ «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5751-4294>e-mail: ulezko@tut.by

Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., доцент, проректор по научной работе, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Осипкина Ольга Викторовна, заведующий научно-исследовательской лабораторией, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Зятков Алексей Александрович, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3791>e-mail: ziatskovaa@gmail.com

Шафорост Александр Сергеевич, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>e-mail: asofocl@mail.ru

Ковалев Алексей Алексеевич, старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Anastasia S. Starovoitova, Neonatologist at the Department for Newborns, Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”, Minsk, Belarus; Applicant at the Department of Infectious Diseases, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5265-0243>e-mail: truhananastas@yandex.by

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>e-mail: gsmu@gsmu.by

Alena A. Ulezko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Pediatrics, Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5751-4294>e-mail: ulezko@tut.by

Evgenii V. Voropaev, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Vice-Rector for Scientific Work, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Olga V. Osipkina, Head of the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Aliaksei A. Ziatskov, Senior Researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3791>e-mail: ziatskovaa@gmail.com

Alexander S. Shaforost, Senior Researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>e-mail: asofocl@mail.ru

Alexey A. Kovalev, Senior Lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Воропаев Евгений Викторович
e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Evgenii V. Voropaev
e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 05.03.2025

Поступила после рецензирования / Accepted 06.03.2025

Принята к публикации / Revised 19.03.2025