

УДК: 618.2-06:616.9

**RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF PERINATAL INFECTIONS IN PREMATURE INFANTS****Rahimova N.***Doctor of Medical Sciences, Associate Professor  
Deputy director for science Scientific Research  
Institute named after K.Farajova Baku, Azerbaijan.***Mirsalayeve L.***Junior researcher Scientific Research Institute  
named after K.Farajova Baku, Azerbaijan.***ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ****Рагимова Н.Д.***Доктор медицинских наук, доцент,  
Заместитель директора по научной работе  
Научно-Исследовательский Институт Педиатрии имени К.Фараджевой  
Азербайджанская Республика, город Баку***Мирсалаева Л.Ш.***Младший научный сотрудник  
Научно-Исследовательский Институт Педиатрии имени К.Фараджевой  
Азербайджанская Республика, город Баку  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.7032270>***Abstract**

Despite the optimization of antenatal protection and the improvement of modern diagnostic methods, specific infections of the perinatal period are the leading cause of neonatal mortality and morbidity. The purpose of the research is to assess the significance of risk factors for the development of perinatal infections in premature infants according to the results of cluster analysis

Materials and methods of research: This work is based on a comprehensive (anamnestic, clinical, paraclinical examinations and the results of enzyme immunoassay or/and polymerase chain reaction) examination of newborns with perinatal infections.

Results: A systematic research of factors predisposing to the development of perinatal infections using multifactorial mathematical cluster analysis with an assessment of parameters (31) in premature infants allowed identifying anamnestic and clinical features of the disease course. Cluster analysis by anamnestic, clinical and laboratory parameters revealed a relatively favorable cluster 1 and an unfavorable cluster 2. Premature infants with mono (CMVI) 69.1±3.1% and mixed infections (63.6±4.5%) belonged to cluster 2, which indicated the severity and generalization of the infectious process. The study of these results makes it possible to assess the prognosis of the outcome of the disease and thereby reduce the range of studies conducted, as well as serve as a basis for choosing the most effective drugs for immunocorrection.

Conclusion According to the research results, we have developed a method for predicting the disease, taking into account the cluster organization of the clinical status, which allows us to assess the condition of newborns that do not require specialized laboratory research methods.

**Аннотация**

Несмотря на оптимизацию антенатальной охраны, совершенствования современных методов диагностики, инфекции, специфичные для перинатального периода являются лидирующей причиной неонатальной смертности и заболеваемости.

Цель исследования: по результатам кластерного анализа провести оценку значимости факторов риска развития перинатальных инфекций у недоношенных детей.

Материалы и методы исследований: В основу настоящей работы положено комплексное (анамнестические, клинические, параклинические обследования и результаты иммуноферментного анализа или/и полимеразной цепной реакции) обследование новорожденных с перинатальными инфекциями. Результаты: Системное изучение факторов, предрасполагающих к развитию перинатальных инфекций с применением многофакторного математического кластерного анализа с оценкой параметров (31) у недоношенных детей позволило идентифицировать анамнестические и клинические особенности течения заболевания. Кластерный анализ по анамнестическим, клинико-лабораторным параметрам выявил относительно благоприятный кластер 1 и неблагоприятный кластер 2. Недоношенные с моно (ЦМВИ) 69,1±3,1% и микст-инфекциями (63,6±4,5%) относились ко 2 кластеру, что свидетельствовало о тяжести и генерализации инфекционного процесса. Изучение этих результатов позволяет оценить прогноз исхода заболевания и тем самым,

сократить спектр проводимых исследований, а также служить основой для выбора наиболее эффективных препаратов для иммунокоррекции.

Заключение На основании результатов собственных исследований разработан способ прогноза заоблавления с учётом кластерной организации клинического статуса, позволяющий оценивать состояние новорожденных, не требующих специализированных лабораторных методов исследования.

**Keywords:** perinatal infections, premature newborns, cluster analysis.

**Ключевые слова:** перинатальные инфекции, недоношенные новорожденные, кластерный анализ.

Несмотря на антенатальную охрану, оптимизацию тактики ведения беременности, внедрения более современных и информативных методов диагностики внутриутробной инфекции, лечения и профилактики, инфекции специфичные для перинатального периода являются ведущей причиной неонатальной заболеваемости и смертности [1-4]. Частота встречаемости ВУИ колеблется от 6 до 53%, достигая 70 % среди недоношенных детей [5]. В этих условиях становится очевидной особая актуальность профилактики, своевременной ранней диагностики и эффективной терапии инфекционной патологии в период новорожденности [6,7].

Внутриутробные инфекции, являющиеся одной из основных причин рождения детей недоношенными, также определяют важность научных исследований проводимых в данном направлении [8].

Известно, что в патогенезе внутриутробных инфекций задействованы клинические, физиологические, иммунологические и генетические механизмы [9-13]. В связи с этим очевидной стала целесообразность выделения признаков перинатальных инфекций, установление которых позволило бы прогнозировать развитие болезни и эффективность лечения. Одним из оригинальных решений указанной задачи явилось применение кластерного анализа для разграничения клинических признаков перинатальных инфекций у новорожденных детей.

**Цель исследования:** по результатам кластерного анализа провести оценку значимости факторов риска развития перинатальных инфекций у недоношенных детей.

**Материалы и методы исследований:** В основу настоящей работы положено комплексное обследование новорожденных с перинатальными инфекциями. Работа выполнена в отделении патологии доношенных и недоношенных новорожденных, анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии НИИ Педиатрии имени К.Я.Фараджевой г.Баку (Азербайджанская Республика). Дизайн исследования включал два этапа и состоял из ретроспективных и проспективных методов исследования. На первом этапе проведен ретроспективный анализ медицинских карт 456 новорожденных с верифицированной внутриутробной инфекцией различной этиологии. В ходе данного исследования были получены данные о соматическом, акушерско-гинекологическом анамнезе женщин, особенностях течения данной беременности и родов. Проанализированы особенности течения заболевания, данные параклинических, инструментальных и иммунологических методов исследования у новорожденных детей по картам клинического, а на умерших детей

— морфологического исследования, составленным на основе историй болезни новорожденных.

Второй этап включал системное изучение клинико-иммунологического состояния 278 новорожденных с перинатальными инфекциями.

Из всех наблюдаемых новорожденных, недоношенных со сроком гестации 27-37 недель было 433 (52,0 ± 1,8%). Среди них со сроком гестации 36-37 недель было 222 (51,3 ± 2,4%), со сроком гестации 34-36 недель 127 (29,3 ± 2,2%), со сроком гестации 31-34 недель 67 (15,5 ± 1,7%), со сроком 31-27 недель 17 (3,9 ± 0,9%) новорожденных. В зависимости от результатов комплексного обследования и учета этиологии заболевания недоношенные распределены на 3 группы: I группа - 220 новорожденных с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией; II группа - 118 новорожденных со смешанной инфекцией; III группа - 84 новорожденных с сепсисом. Контрольную группу составили 33 условно-здоровых недоношенных.

Подтверждением диагноза перинатальной инфекции служил комплекс анамнестических, клинических, параклинических обследований и результаты специфических методов исследования (иммуноферментный анализ или/и полимеразная цепная реакция). Всем больным проведено УЗИ - исследование головного мозга, органов брюшной полости и сердца, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости. Для выполнения данной задачи использовался дисперсионный анализ ANOVA. Необходимо учитывать тот факт, что чем меньше значение внутригрупповой и больше значение межгрупповой дисперсии, уровень достоверности  $p < 0,05$ , а критерий F высок, тем лучше признак характеризует принадлежность объектов к кластеру, тем достовернее кластеризация [14,15]. Вычисления проводились на электронной таблице EXCEL-2010 и SPSS-20.

#### **Результаты и их обсуждения:**

Объектом исследования послужили 351 недоношенный новорожденный. Для кластерного анализа популяции наблюдаемых новорожденных было использовано 31 параметров: пол ребенка, паритет беременности, аборт, выкидыш в анамнезе, смерть в антенатальном периоде, гинекологический анамнез, анемия, гестоз, экстрагенитальная патология, угроза выкидыша, смерть ребенка, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ, общий билирубин, поражение центральной нервной системы (ЦНС), дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, сердечно-сосудистой си-

стемы, полиорганная недостаточность, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (ГИПЦНС), гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (ГГПЦНС), инфекционное поражение ЦНС (ИПЦНС). Из перечисленных параметров 10 относились к материнским, 21-к характеристикам новорожденных (табл. 1).

Согласно данным, приведенным в таблице, такие параметры как паритет беременности, гинекологический анамнез, анемия, гестоз матерей, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте новорожденных при рождении, уровень гемоглобина, билирубина, поражение ЦНС, дыхательной системы, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), сердечно-сосудистая система (ССС), мочеполовая система (МПС), гипоксически-геморрагическое поражение (ГГПЦНС) вносили наибольший вклад в разделение новорожденных, поскольку имели уровень достоверности ниже 0,05. Новорожденные, которые

имели данные показатели, мы отнесли ко 2 кластеру. Во 2 кластере преобладали женщины, имеющие наиболее часто повторные беременности ( $\chi^2=9,99$ ;  $p<0,001$ ), гинекологические заболевания ( $\chi^2=9,9$ ;  $p<0,014$ ), анемия ( $\chi^2=8,1$ ;  $p=0,057$ ), гестозы ( $\chi^2=6,77$ ;  $p<0,001$ ).

Обследуемые новорожденные были распределены на кластеры в зависимости от этиологии заболевания. Из 220 новорожденных с ЦМВИ к кластеру 1 относились 68 (30,9±3,1%), к кластеру 2- 152 (69,1±3,1%) новорожденных, из 118 новорожденных со смешанной инфекцией к кластеру 1 относились 43 (36,4±4,4%), к кластеру 2- 75 (63,6±4,4%) новорожденных, из 95 новорожденных с сепсисом к кластеру 1 относились 52 (54,7±5,1%), к кластеру 2- 43 (45,3±5,1%) новорожденных. Контрольную группу составили 33 условно-здоровых недоношенных из них все 33 (100%) оказались в кластере 2.

Таблица 1. Кластерный анализ факторов риска развития перинатальных инфекций у недоношенных новорожденных

	Кластер		Ошибка		F	Знч.
	Средний квадрат	ст.св.	Средний квадрат	ст.св.		
Пол	0,905	1	0,248	464	3,657	0,056
Гестационный возраст	1489,340	1	3,178	464	468,622	0,000
Возраст матери	94,122	1	31,037	464	3,033	0,082
Паритет родов	0,559	1	0,741	464	0,755	0,385
Двойня	2,996	1	0,364	464	8,234	0,004
Выкидыш	0,157	1	0,258	464	0,608	0,436
Гинекологический анамнез	9,990	1	1,649	464	6,059	0,014
Анемия	0,810	1	0,223	464	3,628	0,057
Гестоз	6,768	1	0,208	464	32,485	0,000
Экстрагенитальная патология	3,702	1	4,153	464	0,891	0,346
Угроза выкидыша	2,392	1	0,184	464	12,983	0,000
Смерть плода	3,428	1	0,100	464	34,138	0,000
Все тела	94145207,561	1	116101,765	464	810,885	0,000
Рост	5670,396	1	17,822	439	318,163	0,000
Окружность головы	684,237	1	3,036	330	225,395	0,000
Окружность груди	607,280	1	4,036	306	150,462	0,000
Апгар на 1 минуте	111,819	1	1,856	75	60,261	0,000
Апгар на 5 минуте	61,793	1	1,037	75	59,615	0,000
Гемоглобин	1363,030	1	874,858	428	1,558	0,213
Эритроциты	,336	1	1,662	395	0,202	0,653
Лейкоциты	237,441	1	49,272	406	4,819	0,029
С-реактивный белок	445,450	1	444,030	168	1,003	0,318
Поражение ЦНС	7,234	1	0,645	464	11,208	0,001
Дыхательная система	18,085	1	0,412	464	43,867	0,000
ЖКТ	2,680	1	0,675	464	3,973	0,047
МПС	3,138	1	0,384	464	8,166	0,004
ССС	0,285	1	0,522	464	0,547	0,460
Полиорганное	10,410	1	1,149	464	9,062	0,003
ГИП ЦНС	1,271	1	0,243	464	5,232	0,023
ГГП ЦНС	1,056	1	0,215	464	4,923	0,027
ИП ЦНС	0,137	1	0,131	464	1,049	0,306

Как видно наибольший процент новорожденных со смешанной и бактериальной инфекциями относятся к 2 неблагоприятному кластеру, что свидетельствует о тяжести и генерализации инфекционного процесса.

Во II группе обследованных матерей новорожденных с перинатальными инфекциями результативным признаком реализации инфекции явились высокий удельный вес гестоза II половины бере-

менности ( $\chi^2=6,77$ ;  $p<0,001$ ), гинекологических заболеваний ( $\chi^2=9,99$ ;  $p=0,014$ ), угроза выкидыша ( $\chi^2=0,157$ ;  $p<0,001$ ), многоплодная беременность ( $\chi^2=2,996$ ;  $p<0,001$ ), смерть плода в антенатальном периоде ( $\chi^2=3,428$ ;  $p<0,001$ ). Изучение результативных признаков выявило низкие антропометрические параметры новорожденных: масса тела ( $p<0,001$ ), рост ( $p<0,001$ ), окружность головы ( $p<0,001$ ), окружность груди ( $p<0,001$ ). У детей с клиническими проявлениями перинатальной инфекции отмечается более низкий гестационный возраст ( $p<0,001$ ), асфиксия при рождении по шкале Апгар на 1 минуте  $p<0,001$ ), на 5 минуте ( $p<0,001$ ). Проведенный сравнительный анализ состояния детей позволил составить характеристики отдельных систем. У инфицированных новорожденных (кластер II) выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости гипоксически-ишемическое поражение ЦНС ( $\chi^2=1,271$ ;  $p=0,023$ ), гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС ( $\chi^2=1,056$ ;  $p=0,027$ ), поражение дыхательной системы ( $\chi^2=18,085$ ;  $p<0,001$ ), поражение ЖКТ ( $\chi^2=2,860$ ;  $p=0,047$ ), мочеполовой системы ( $\chi^2=3,138$ ;  $p=0,004$ ), полиорганная недостаточность ( $\chi^2=10,410$ ;  $p=0,003$ ).

Анализ полученных данных выявил, что недоношенных 2 кластера с более отягощенным анамнезом матери и тяжелым неблагоприятным течением инфекционного процесса больше в группе новорожденных с ЦМВИ и неонатальным сепсисом. Следует отметить, что количество недоношенных 2 кластера больше, чем доношенных.

#### Заключение

Исследование факторов, определяющих выделение кластеров клинического статуса, являются качественно новыми критериями оценки обследуемых новорожденных. Полиморфность врожденных (внутриутробных) инфекций, общность патогенеза их развития определяют вариабельность клинической картины этих заболеваний, отсутствие патогномичных симптомов, и как следствие, потребность в широком полиэтиологическом обследовании. На основе изучения факторов, предрасполагающих к развитию перинатальных инфекций, а также многофакторного математического кластерного анализа идентифицированы анамнестические и клинические особенности течения заболевания, что позволило всех наблюдаемых новорожденных разделить на 2 кластера. На основании результатов собственных исследований разработан способ прогноза заболевания с учётом кластерной организации клинического статуса, позволяющий оценивать состояние новорожденных, не требующих специализированных лабораторных методов исследования. Кластерный анализ по анамнестическим, клиническо-лабораторным параметрам выявил относительно благоприятный кластер 1 и неблагоприятный кластер 2. Недоношенные с моно (ЦМВИ)  $69,1\pm 3,1\%$  и микст-инфекциями ( $63,6\pm 4,5\%$ ) относились ко 2 кластеру, что свидетельствовало о тяжести и генерализации инфекционного процесса.

Созданная с помощью многофакторных математических методов и кластерного анализа система информативных анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных критериев дает возможность прогнозированию и формированию групп риска по развитию перинатальных инфекций, а также служит основой для выбора наиболее эффективных препаратов для иммунокоррекции.

#### Список литературы:

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Тенденции младенческой и детской смертности в условиях реализации современной стратегии развития здравоохранения Российской Федерации *Вестник РАМН*. 2017; № 5:375- 382. DOI: 10.15690/vramn867.
2. Ткаченко А.К., Романова О.Н., Марочкина Е.М. К понятию "внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция" // Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2017, № 1, с. 103-109. <http://elib.grsmu.by/handle/files/2200>.
3. Царегородцев А.Д., Ружицкая Е.А., Кистенева Л.Б. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(1):5-9. [https://neonatalspb.ru/f/all\\_012017.pdf](https://neonatalspb.ru/f/all_012017.pdf).
4. Хамадянов У.Р., Русакова Л.А., Хамадянова А.У. и др. Внутриутробное инфицирование плода: современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;13 (5):16-20.
5. Тусупкалиев Б.Т., Жумалина А.К., Желева Б.А. и др. Синдром системной воспалительной реакции при герпетических инфекциях у новорожденных с малой массой тела при рождении. *Вестник Каз НМУ*. 2015; №4: 72-75. <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-sistemnoy-vospalitelnoy-reaktsii-pri-gerpeticheskikh-infektsiyah-u-novorozhdennyh-s-maloy-massoy-tela-pri-rozhdenii>.
6. Practice Guideline Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797 Obstet Gynecol 2020 Feb;135(2):e51-e72. doi: 10.1097/AOG.00000000000003668.
7. Щербина М.О., Выговская Л.А., Капустник Н.В. Внутриутробные инфекции — причина патологических состояний перинатального периода. *Перинатология и педиатрия*. 2016; 2(66): 65-69. <http://medexpert.com.ua>.
8. Seilesh Kadambari, Elizabeth Whitaker<sup>2,3</sup>, Hermione Lyall<sup>2</sup> Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: how best to manage? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020 May;105(3):334-339. doi: 10.1136/archdischild-2019-317650. Epub 2019 Oct 15.
9. Косенкова Е.Г., Лысенко И.М., Журавлева Л.Н. Инфекции специфичные для перинатального периода (внутриутробные инфекции): распространенность, этиопатогенез и диагностика. *Охрана материнства и детства*. 2011; 2: 18-25. <https://core.ac.uk/download/pdf/53877161.pdf>.
10. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина

С.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности и органная дисфункция при неонатальном сепсисе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(5):176-182. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-176-182/>

11. Борисов А.Г. Кластерный анализ типов иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Российский иммунологический журнал*. 2014; 8(17):4: 1002–1011.

12. AndiLShane 1, PabloJSánchez 2, BarbaraJStoll 3 Neonatalsepsislancet 2017 Oct 14;390(10104):1770-1780.doi: 10.1016/S0140-

6736(17)31002-4. Epub 2017 Apr 20.

13. Deepak Sharma 1, NazaninFarahbakhsh 2, SwetaShastri 3, Pradeep Sharma 4 Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review *J Matern Fetal Neonatal Med*2018 Jun;31(12):1646-1659. doi: 10.1080/14767058.2017.1322060. Epub 2017 May 7.

14. Dessi A. New diagnostic possibilities in systemic neonatal infections: *Metabolomics// Early Human Development* 90 (SUPPL.1), 2014, S19-S21.

15. Arbuckle J. IBM SPSS Amos 21: User's Guide IBM Corp., Amos Development Corporation, 2012, 680 p. <http://www.twirpx.com/file/933135/>.