

ПРИМЕНЕНИЕ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИЧИН РАЗВИТИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Рагимова Н.Д.¹, Гафаров И.А.²

*Научно-Исследовательский Институт Педиатрии имени К.Я.Фараджевой¹,
Азербайджанский Медицинский Университет²*

Для системного изучения факторов, предрасполагающих к развитию перинатальных инфекций был применен многофакторный математический кластерный анализ с оценкой параметров (27- у доношенных и 31 – у недоношенных), позволивших идентифицировать анамнестические и клинические особенности течения заболевания, и в результате чего наблюдаемые новорожденные были сгруппированы в 2 кластера. К кластеру 1 относились новорожденные от матерей с менее отягощенным анамнезом и клиническими и лабораторными параметрами, во 2 кластер включены дети с более отягощенным анамнезом матери и неблагоприятным течением инфекционного процесса. Согласно многофакторному дисперсионному анализу, доношенные со смешанной $64,9 \pm 4,8\%$ и бактериальной $59,3 \pm 9,5\%$ инфекциями относились ко 2 кластеру, что свидетельствовало о тяжести и генерализации инфекционного процесса. Недоношенных, относящихся ко 2 кластеру было больше, чем доношенных с преобладанием их в группах с моно(ЦМВИ) $69,1 \pm 3,1\%$ и микст-инфекциями ($63,6 \pm 4,5\%$).

Ключевые слова: перинатальные инфекции, кластерный анализ, новорожденные.

Перинатальные инфекции являются одной из главных причин мертворождений, заболеваемости и летальности новорожденных. Это обусловлено широкой распространенностью острых и хронических вирусных и бактериальных инфекций. Они, вызывая нарушение нормального течения беременности, могут стать причиной развития преждевременных родов, гибели плода, формирования различных заболеваний у плода и новорожденного [1-5].

Известно, что в патогенезе внутриутробных инфекций задействованы клинические, физиологические, иммунологические и генетические механизмы. В связи с этим очевидной стала целесообразность выделения признаков ВУИ, установление которых позволило бы прогнозировать развитие ВУИ и эффективность лечения. Одним из оригинальных решений указанной задачи явилось применение кластерного анализа для разграничения клинических признаков перинатальных инфекций. Кластерный анализ основан на многофакторном математическом анализе с количественным определением сходства показателей отдельных индивидуумов в конкретной популяции и группированием

этих лиц в кластеры по принципу наиболее тесного сходства внутри группы и существенных различий между группами. Такой метод является наиболее объективным и позволяет избежать многих систематических субъективных ошибок [6-8]. На основании кластерного анализа ранее определены разновидности иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях [9,10]. Основной целью исследования: создать с помощью многофакторных математических методов и кластерного анализа систему информативных анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных критериев для прогнозирования и формирования групп риска по развитию перинатальных инфекций.

Материалы и методы исследований

Подтверждением диагноза внутриутробной 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.

В зависимости от результатов комплексного обследования и учета этиологии заболевания 734 новорожденных с перинатальными инфекциями в возрасте от 0 до 2 месяцев были распределены на 3 группы: I группа - 397 новорожденных с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией; II группа 215 новорожденных со смешанной инфекцией; III группа – 122 новорожденных с сепсисом. Среди них

доношенных новорожденных со сроком гестации 38-41 недель было 301 ($41,0 \pm 1,8\%$) и недоношенных со сроком гестации 27-37 недель 433 ($52,0 \pm 1,8\%$).

Контрольную группу составили 83 условно-здоровых новорожденных (50-доношенных и 33-недоношенных) без внутриутробной инфекции и врожденных пороков развития.

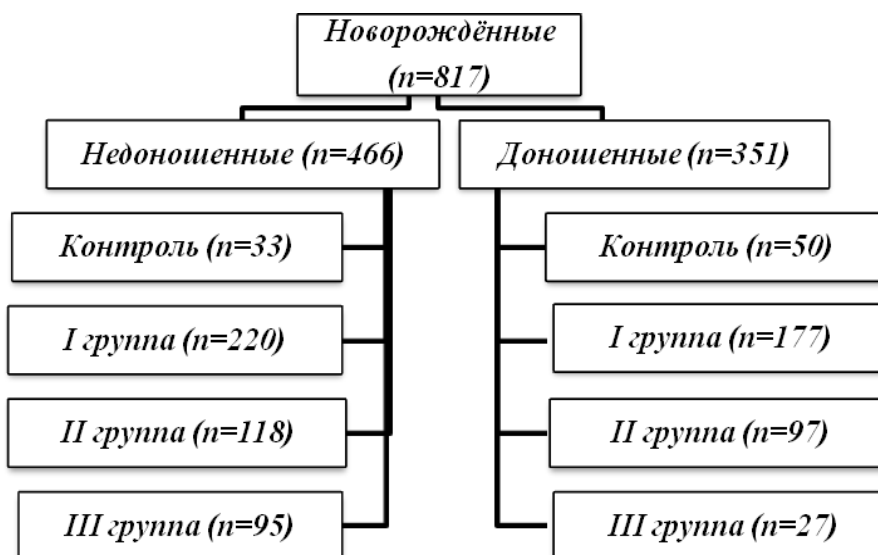


Рис 1. Группы исследований.

Для лучшей интерпретации полученных данных был применен кластерный анализ. Основное назначение кластерного анализа – это разбиение множества исследуемых объектов на однородные группы. Объекты кластеризации представлены точками n -мерного Евклидова пространства, с предварительной нормализацией признаков. Используются методы k -средних и ближайшего соседа. В нашем исследовании все обследованные новорожденные по сроку гестации разделены на две группы доношенные и недоношенные. Поэтому и кластерный анализ был проведен в отдельности. Типичным результатом такой кластеризации является иерархическое дерево. Оно начинается с каждого объекта в классе. Затем отмечается порог, относящийся к решению об объединении двух или более объектов и объединяется все больше и больше кластеров, состоящих из все сильнее различающихся

элементов. Окончательно на последнем шаге все объекты объединяются вместе. Для оценки каждого исследуемого параметра в разделение популяции инфицированных новорожденных.

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. Вычисления проводились на электронной таблице EXCEL-2010 и SPSS-20 [11-13].

Результаты и их обсуждения

По данным кластерного анализа обследованные дети разделились на две группы. Объектом исследования послужили 351 доношенный новорожденный. Для кластерного анализа популяции наблюдае-

мых новорожденных было использовано 27 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

ЦНС, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, сердечно-сосудистой системы, полиорганная недостаточность, ГИПЦНС, ГГПЦНС, ИПЦНС. Из перечисленных параметров 10 относились к материнским, 17- к характеристикам новорожденных.

Таблица 1.

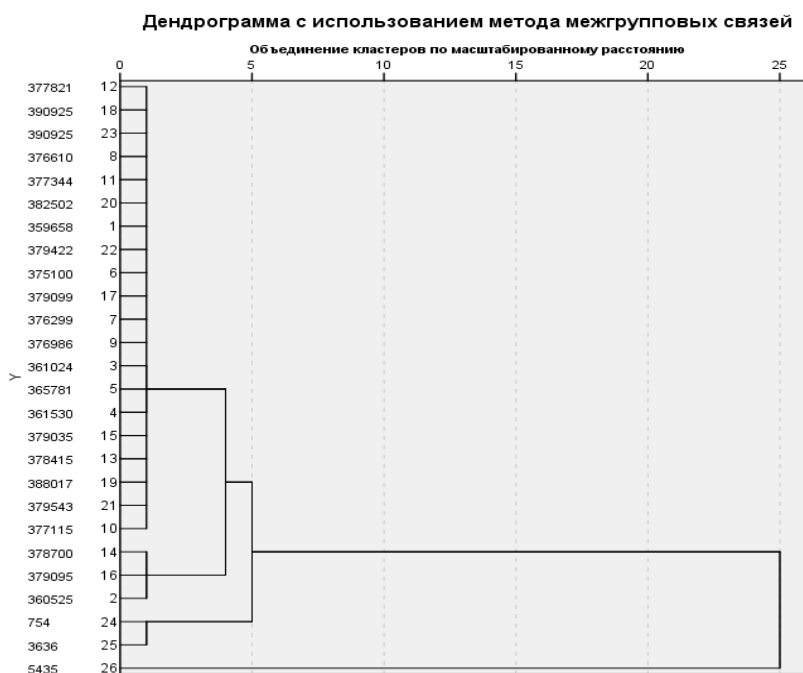
Кластерный анализ доношенных новорожденных с перинатальной инфекцией

	Кластер		Ошибка		F	Значимость
	Среднее квад. отк	ст.св.	Средний квад.отк	ст.св.		
Пол ребенка	,054	1	,229	349	,235	,628
Паритет беременности	7,448	1	1,477	349	5,042	,025
Аборт	,103	1	,236	349	,437	,509
Выкидыш	,383	1	,198	349	1,930	,166
Смерть ребенка в анамнезе	,171	1	,129	349	1,328	,250
Гинекол анамнез	24,697	1	1,629	349	15,165	,000
Анемия	8,404	1	,207	349	40,693	,000
Гестоз	,729	1	,131	349	5,576	,019
Экстраген патология	1,970	1	4,200	349	,469	,494
Угроза прерыв беременности	,182	1	,132	349	1,374	,242
Смерть ребенка	,006	1	,025	349	,252	,616
Апгар на 1 минуте	30,789	1	1,170	62	26,305	,000
Апгар на 5 минуте	9,147	1	,499	62	18,316	,000
Гемоглобин	52234,677	1	563,517	311	92,694	,000
Эритроциты	28,231	1	,571	286	49,427	,000
Лейкоциты	12,340	1	28,875	291	,427	,514
СОЭ	65,841	1	17,817	224	3,695	,056
Общий билирубин	1878797,176	1	5392,134	168	348,433	,000
Поражение ЦНС	18,575	1	,807	349	23,018	,000
Дых система	4,915	1	,364	349	13,503	,000
ЖКТ	4,692	1	,393	349	11,931	,001
МПС	,132	1	,304	349	,433	,511
ССС	2,796	1	,451	349	6,195	,013
Полиогран недостат	34,513	1	1,326	349	26,029	,000
ГИП ЦНС	,392	1	,249	349	1,578	,210
ГГП ЦНС	2,246	1	,189	349	11,854	,001
ИП ЦНС	,232	1	,094	349	2,459	,118

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, ЖКТ, ССС, МПС, ГПЦНС 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 ($\chi^2=24,7$; $p<0,001$), анемия ($\chi^2=8,4$; $p<0,001$), гестозы ($\chi^2=0,7$; $p<0,001$). Новорожденные с инфекциями чаще рождались в асфиксии с более низкими показателями по шкале Апгар на 1 минуте ($\chi^2=30,8$; $p<0,001$) и на 5 минуте ($\chi^2=9,1$; $p<0,001$), более низким уровнем гемоглобина ($\chi^2=52234,7$; $p<0,001$), эритроцитов ($\chi^2=28,2$; $p<0,001$), гипербилирубинемией ($\chi^2=187897,2$; $p<0,001$). Среди новорожденных с проявлениями неонатальных инфекций отмечался высокий удельный вес поражение ЦНС ($\chi^2=18,6$; $p<0,001$), внутричерепные кровоизлияния ($\chi^2=2,2$; $p<0,001$), дыхательной системы ($\chi^2=4,9$; $p<0,001$), ЖКТ ($\chi^2=4,7$; $p<0,001$),

ССС ($\chi^2=2,7$; $p=0,013$).

К 1 кластеру относились новорожденные, рожденные от матерей с менее отягощенным акушерско-гинекологическим, соматическим анамнезом, течением беременности и родов, клиническими и лабораторными параметрами. Обследуемые новорожденные были распределены на кластеры в зависимости от этиологии заболевания. Из 301 инфицированных новорожденных со сроком гестации 38-41 недель 135(44,9±2,9%) новорожденных относились к кластеру 1 и 166(55,1±2,9%) к кластеру 2. Из 177 новорожденных с ЦМВИ к кластеру 1 относились 90 (50,8±3,8%), к кластеру 2- 87 (49,2±3,8%) новорожденных, из 97 новорожденных со смешанной инфекцией к кластеру 1 относились 34 (35,1±4,8%), к кластеру 2-63 (64,9±4,8%) новорожденных, из 27 новорожденных с бактериальной инфекцией к кластеру 1 относились 11(40,7±9,5%), к кластеру 2-16 (59,3±9,5%) новорожденных. Контрольную группу составили 50 здоровых доношенных из них все 50 (100%) относятся кластеру 1. Как видно наибольший процент новорожденных со смешанной и бактериальной инфекциями относятся ко 2 кластеру, что свидетельствует о тяжести и генерализации инфекционного процесса.



Следующим объектом исследования послужили 466 недоношенных новорожденных. Согласно анализируемым признакам в I группу вошли 163 условно-здоровых новорожденных без инфекции, рожденные от матерей с физиологическим течением беременности и родов. Во II группу вошли 303 новорожденных с признаками инфекции специфичными для перинатального периода рожденные от матерей с отягощенным соматическим, акушерско-гинекологическим анамнезом. Были изучены 31 признак, из которых 10 относятся к материнским и 21 к характеристикам новорожденных.

Во II группе обследованных матерей новорожденных с перинатальными инфекциями результативным признаком реализации инфекции явились высокий удельный вес гестоза II половины беременности ($\chi^2=6,77$; $p<0,001$), гинекологических заболеваний ($\chi^2=9,99$; $p<0,001$), 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 ($\chi^2=94145207,561$; $p<0,001$), рост ($\chi^2=5670,396$; $p<0,001$), окружность головы ($\chi^2=684,237$; $p<0,001$), окружность груди ($\chi^2=607,280$; $p<0,001$). У детей с клиническими проявлениями перинатальной инфекции отмечается более низкий гестационный возраст ($\chi^2=1489,340$; $p<0,001$), асфиксия при рождении по шкале Апгар на 1 минуте ($\chi^2=111,819$; $p<0,001$), на 5 минуте ($\chi^2=61,793$; $p<0,001$). 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 ($\chi^2=10,410$; $p=0,003$).

Таблица 2.

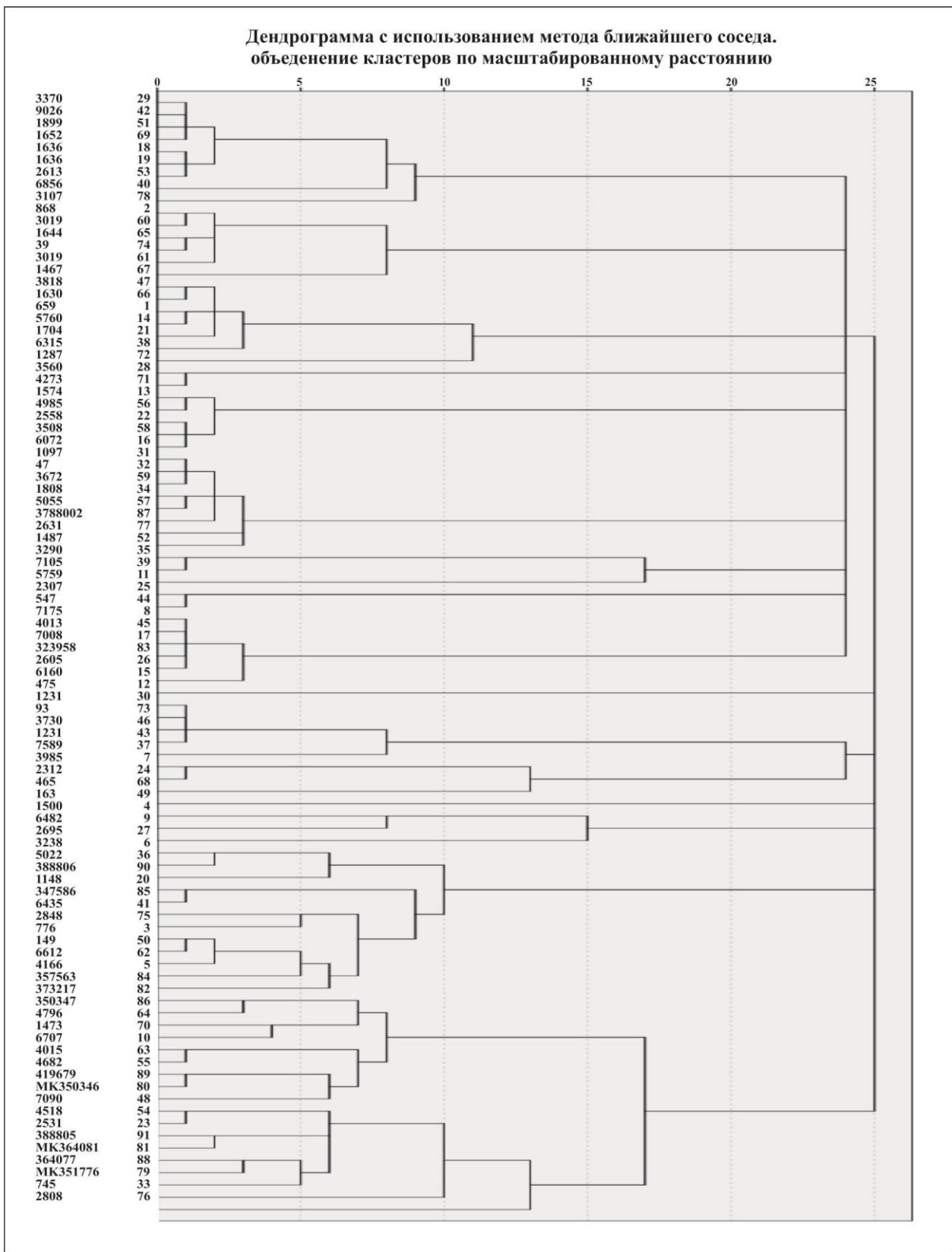
Кластерный анализ недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями

	Кластер		Ошибка		F	Знч.
	Средний квадрат	ст.св.	Средний квадрат	ст.св.		
Пол	,905	1	,248	464	3,657	,056
Гестационный возраст	1489,340	1	3,178	464	468,622	,000
Возраст матери	94,122	1	31,037	464	3,033	,082
Паритет родов	,559	1	,741	464	,755	,385
Двойня	2,996	1	,364	464	8,234	,004
Выкидыш	,157	1	,258	464	,608	,436
Гинекологический анамнез	9,990	1	1,649	464	6,059	,014
Анемия	,810	1	,223	464	3,628	,057
Гестоз	6,768	1	,208	464	32,485	,000
Экстрагенитальная патология	3,702	1	4,153	464	,891	,346
Угроза выкидыша	2,392	1	,184	464	12,983	,000
Смерть плода	3,428	1	,100	464	34,138	,000

Вес тела	94145207,561	1	116101,765	464	810,885	,000
Рост	5670,396	1	17,822	439	318,163	,000
Окружность головы	684,237	1	3,036	330	225,395	,000
Окружность груди	607,280	1	4,036	306	150,462	,000
Апгар на 1 минуте	111,819	1	1,856	75	60,261	,000
Апгар на 5 минуте	61,793	1	1,037	75	59,615	,000
Гемоглобин	1363,030	1	874,858	428	1,558	,213
Эритроциты	,336	1	1,662	395	,202	,653
Лейкоциты	237,441	1	49,272	406	4,819	,029
С-реактивный белок	445,450	1	444,030	168	1,003	,318
Поражение ЦНС	7,234	1	,645	464	11,208	,001
Дых система	18,085	1	,412	464	43,867	,000
ЖКТ	2,680	1	,675	464	3,973	,047
МПС	3,138	1	,384	464	8,166	,004
ССС	,285	1	,522	464	,547	,460
Полиогран нед	10,410	1	1,149	464	9,062	,003
ГИП ЦНС	1,271	1	,243	464	5,232	,023
ГП ЦНС	1,056	1	,215	464	4,923	,027
ИП ЦНС	,137	1	,131	464	1,049	,306

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 бактериальной инфекцией 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. Анализ полученных данных выявил, что недоношенных 2 кластера с более отягощенным анамнезом матери и тяжелым неблагоприятным течением инфекционного процесса больше в группе с ЦМВИ и бактериальной инфекциями. Следует отметить, что количество недоношенных 2 кластера больше, чем доношенных. Исследование факторов, определяющих выделение кластеров клинического статуса, являются качественно новыми критериями оценки обследуемых новорожденных.

Полиэтиологичность врожденных (внутриутробных) инфекций, общность патогенеза их развития определяют вариабельность клинической картины этих заболеваний, отсутствие патогномичных симптомов, и как следствие, потребность в широком полиэтиологическом обследовании. В результате системного изучения факторов, предрасполагающих к инфекциям новорожденного в раннем неонатальном периоде выявлены анамнестические и клинические признаки кластерной принадлежности, которые могут использоваться как факторы риска развития и тяжести инфекционного процесса. Изучение этих результатов позволит в значительной степени конкретизировать предварительный диагноз у ребенка и, оценки прогнозов исхода заболевания тем самым, сократить спектр проводимых исследований, а также служить основой для выбора наиболее эффективных препаратов для иммунокоррекции.



ЛИТЕРАТУРА

1. Косенкова, Е. Г. Инфекции специфичные для перинатального периода (внутриутробные инфекции): распространенность, этиопатогенез и диагностика / Е. Г. Косенкова, И. М. Лысенко, Л. Н. Журавлева // Охрана материнства и детства, 2011, № 2 (18), с. 18–25.

2. Лысенко И.М., Косенкова Е. Г. Современные принципы диагностики внутриутробных инфекций у детей // Вест. ВГМУ, 2014, Т. 13, № 4, с. 70–77.

3. Мазепкина И.И., Сергеева В.А. Влияние внутриутробных инфекций на неонатальную и младенческую смертность. Материалы конференции IV Всероссийского образовательного конгресса Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии, 22-25 ноября Москва 2011 год, с.22-35.

4. Царегородцев А. Д., Ружицкая Е. А. Кистенева Л. Б. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему// Российский вестник перинатологии и педиатрии, том 62, №1,2017, с.5-9.

5. Neonatal Bacterial Infection. Edited by V.Resch.Published.2013.P.94.

6. Павлов О. Г. Системный подход к анализу причин развития инфекций у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Вестник новых медицинских технологий. - 2010. -Т. XVII, № 3, с. 75.

7. Кластерный анализ как метод оценки влияния личностных типологи-

ческих характеристик на успешность деятельности человека / М. М. Лапкин, Р. П. Карасев, Е. А. Трутнева, Т. М. Григоренко // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2009. – № 1. – С. 141–147.

8. Сарап П.В. Оптимизация иммунотропной терапии при ургетной хирургической патологии с учетом кластерной организации иммунной системы. Новосибирск 2014, диссерт....на степень докт. мед.наук, 363 с.

9. Борисов А.Г. Кластерный анализ типов иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8 (17), № 4. С. 1002–1011.

10. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 148–156. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-148-15.

11. Долженков В., Стученков А. Excel. СПб: БХБ-Петербург, 2008, 544с.

12. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. В.П. Леонова. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009, 168с.

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

XÜLASƏ

YENİDOĞULANLARDA PERİNATAL İNFEKSİYALARIN İNKİŞAFINA TƏSİR EDƏN AMİLLƏRİN TƏYİNİNDƏ KLASTER ANALİZİN TƏTBİQİ

Rəhimova N.C.¹, Qafarov İ.A.²

K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu,
Azərbaycan Tibb Universiteti

Acar sözləri: perinatal infeksiyalar, klaster analizi, yenidoğulanlar

Perinatal infeksiyalara qarşı meylliliyin təyində coxfaktorlu matematik klaster analizdən istifadə olunmuşdur. Klaster analiz 27-31 parametrlərin qiymətləndirilməsi əsasında yerinə yetirilmiş və xəstəliyin gedişində anamnestic və klinik xüsusiyyətləri səciyələndirilərək yenidoğulanları 2 qrupa ayırmışdır. 1-ci klasterə az ağırlaşmış anamnezi olan analardan doğulan, 2-ci klasterə daha ağırlaşmış anamnezinə malik, klinik və laborator parametrləri daha kəskin dəyişlən, infek-

sion prosesin qeyri-qənaətbəxş gedişi ilə səciyələnen uşaqlar daxil olmuşdur. Çoxfaktorlu dispersion analizə əsasən qarışıq ($64,9 \pm 4,8\%$) və bakterial ($59,3 \pm 9,5\%$) infeksiyalı vaxtında doğulan uşaqlar 2-ci klasterə daxil olmuşdur ki, bu da infeksiyon xəstəliyin ağırlıq dərəcəsinə sübut edir. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqların sayı 2-ci klasterdə vaxtında doğulanlarla müqaisədə daha artıq olmuş və bunların arasında mono (SMVI) ($69,1 \pm 3,1\%$) və mikst-infeksiyalı ($63,6 \pm 4,5\%$) uşaqlar üstünlük təşkil etmişdir.

SUMMARY

THE USE OF CLUSTER ANALYSIS TO DETERMINE THE CAUSES OF THE DEVELOPMENT OF PERINATAL INFECTIONS IN NEWBORNS

Rahimova N.J.,¹ Gafarov İ.A.²

*Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y. Farajova¹
Azerbaijan Medical University²*

Key words: *perinatal infections, cluster analysis, newborns.*

The multifactorial mathematical cluster analysis was used with evaluation of the parameters (27 in term and 31 in preterm infants), which allowed to identify the anamnestic and clinical features of the course of the disease, and as a result, the observed newborns were grouped into 2 clusters for systematically studying the factors predisposing to the development of perinatal infections. Cluster 1 included newborns from mothers with less burdened obstetric anamnesis and clinical and laboratory parameters, cluster 2 includes children with a more burdened obstetric anamnesis of the mother and an unfavorable course of the infectious process. According to multivariate analysis of variance, term infants with a mixed $64.9 \pm 4.8\%$ and bacterial $59.3 \pm 9.5\%$ infections were referred to 2 clusters, which indicated the severity and generalization of the infectious process. Premature, belonging to the 2nd cluster was more than full-term, with prevalence of them in the groups with mono (CMVI) $69.1 \pm 3.1\%$ and mixed infections ($63.6 \pm 4.5\%$).