

УДК 616.9-022.7-0531:618.333

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-85-91

ВЕРИФИКАЦИЯ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ РАННЕЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ

О.В.Островская, Е.Б.Наговицына, М.А.Власова

*Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1*

РЕЗЮМЕ. Цель. Верификация внутриутробных инфекций при ранней неонатальной смертности по материалам аутопсий и молекулярно-генетических исследований. **Материалы и методы.** Работа выполнена на базах Научно-исследовательского института охраны материнства и детства и патологоанатомического отделения Перинатального центра, г. Хабаровск. Проведен анализ анамнестических данных, течения и исходов беременности, данных морфологического анализа плацент 7 случаев ранней неонатальной смерти. В пробах плацентарной ткани методом полимеразной цепной реакции выявляли геном следующих возбудителей: *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma species (Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum)*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Herpes human virus 4 type*, *Herpes human virus 6 type*, *Parvovirus B19*. **Результаты.** В образцах 6 из 7 плацент (85,7%) при ранней неонатальной смерти обнаружены геномы условно-патогенных микроорганизмов, которые являются частью биоценоза урогенитального тракта женщины, попадают в плаценту и плод восходящим путем (*S. agalactiae*, *Ureaplasma spp.*, *M. hominis*), а также геномы условно-патогенных герпесвирусов (*Cytomegalovirus*, *Herpes human virus 6 type*), которые постоянно персистируют и репродуцируются в лимфоцитах человека, передаются плоду преимущественно трансплацентарным путем. Во всех случаях выявления условно-патогенных организмов определены инфекционно-воспалительные изменения плаценты и оболочек, приводящие к респираторным расстройствам, гипоксии и асфиксии плода, которые осложняют основное заболевание и служат непосредственной причиной смерти. **Заключение.** Установленные факты доказывают способность выявленных условно-патогенных организмов участвовать в патогенезе неонатальной смертности. Доля внутриутробных инфекций в структуре ранней неонатальной смертности складывается как из случаев с врожденной инфекционной болезнью плода, так и из случаев с инфекционно-воспалительными процессами в плаценте и оболочках, которые вызывают респираторные нарушения и гибель плода.

Ключевые слова: ранняя неонатальная смерть, причины ранней неонатальной смертности, внутриутробные инфекции, ПЦР.

INTRAUTERINE INFECTION VERIFICATION IN NEONATAL MORTALITY

O.V.Ostrovskaya, E.B.Nagovitsyna, M.A.Vlasova

*Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research
Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation*

SUMMARY. Aim. To verify contribution of intrauterine infections to early neonatal mortality, using autopsy and molecular genetic findings. **Materials and methods.** The study was carried out at the premises of the Research Institute of Maternity and Childhood Protection and the Pathology Department of the Khabarovsk Perinatal Center. An analysis was made of the data on medical history, pregnancy course and outcome, morphological placental study in seven cases of early

Контактная информация

Ольга Васильевна Островская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: olrom41@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga V. Ostrovskaya, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: olrom41@mail.ru

Для цитирования:

Островская О.В., Наговицына Е.Б., Власова М.А. Верификация внутриутробных инфекций при ранней неонатальной смертности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.85–91. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-85-91

For citation:

Ostrovskaya O.V., Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A. Intrauterine infection verification in neonatal mortality. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):85–91 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-85-91

neonatal death. Genomes of *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*), *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Human herpesvirus type 4*, and *Human herpesvirus type 6* were detected by polymerase chain reaction (PCR) in samples of placental tissue. **Results.** Samples of six out of seven placentas (85.7%) in early neonatal death cases were found to present with genomes of opportunistic microorganisms, which are part of biocenosis of the woman's urogenital tract and enter the placenta and the fetus by an ascending pathway (*S. agalactiae*, *Ureaplasma* spp., *M. hominis*), as well as genomes of opportunistic herpesviruses (*Cytomegalovirus*, *Human herpesvirus type 6*), which constantly persist and reproduce in human lymphocytes and are transmitted mainly by a transplacental route. Infectious and inflammatory changes in placenta and membranes resulting in respiratory disorders, fetal hypoxia and asphyxia were found in all cases of opportunistic pathogen detection. **Conclusion.** This is indicative of the ability of the said opportunistic organisms to contribute to the pathogenesis of neonatal death. Contribution of intrauterine infections to early neonatal death cases is made up of both congenital neonatal infection cases and cases of infectious and inflammatory processes in placenta and membranes leading to respiratory distress, the immediate cause of death.

Key words: early neonatal death, causes of early neonatal mortality, intrauterine infections, PCR test.

Ранняя неонатальная смертность определяется как смерть новорожденного в период от нуля до семи дней после рождения. Из 2,8 млн новорожденных детей, которые умирают во всем мире в течение неонатального периода, 73% умирают в течение первой недели жизни [1]. Одной из основных целей международных усилий в сфере здравоохранения остается ликвидация случаев предотвратимой смерти новорожденных и мертворождений [2].

Внутриутробные инфекции занимают особое место в структуре причин перинатальной смертности, так как могут относиться к управляемым причинам и служить резервом ее снижения [3, 4]. Этиологическая структура внутриутробных инфекций в раннем неонатальном периоде зависит от путей передачи, срока гестации и других факторов. Восходящая инфекция может быть обусловлена стрептококком группы В, кишечной палочкой, анаэробными бактериями [5, 6], хламидиями [6], микоплазмами [7], цитомегаловирусом, листериями [6]. Трансплацентарно передаются цитомегаловирусная инфекция, парвовирус, краснуха, туберкулез, сифилис, энтерококк [6], стрептококки [8], стафилококки [9] и др. L. Lehtonen et al. [1] отмечают, что в странах с низким и средним уровнем дохода неонатальные инфекции ответственны за 27% неонатальной смертности по сравнению с 3,4% в странах с высоким уровнем дохода.

Этиологическая верификация возбудителей внутриутробных инфекций проводится редко из-за высокой стоимости, длительности исследований и больших затрат. Анализ 530 аутопсий показал, что неопределенный групповой диагноз «внутриутробная инфекция» регистрируется у 22,5% умерших новорожденных, доля диагноза «внутриутробная инфекция» ежегодно возрастает, неопределенность диагноза связана с отсутствием возможностей идентификации инфекционного агента [10]. Методы молекулярной диагностики позволяют в короткие сроки выявлять широкий спектр вирусов и бактерий, в том числе трудно культивируемых, в любом клиническом материале.

Цель работы – верификация возбудителей внутри-

утробных инфекций при ранней неонатальной смерти по материалам аутопсий и молекулярно-генетических исследований.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ анамнестических данных, течения, исходов беременности, данных морфологического анализа 7 случаев ранней неонатальной смерти по материалам патологоанатомического отделения Перинатального центра МЗ Хабаровского края. Патологоанатомическое исследование выполнялось по стандартной методике, включающей морфологический анализ аутопсийного материала. Образцы плаценты умерших новорожденных были исследованы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В контрольную группу включили 12 плацент доношенных новорожденных, родившихся в удовлетворительном состоянии. Определяли геном микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*), *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Herpes human virus 4 type*, *Herpes human virus 6 type*, *Parvovirus B19*. Работу выполнили с помощью наборов реагентов производства ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора, а также ООО НПФ «Литех» (Москва). Исследования осуществили с использованием анализаторов CFX96 Touch (Bio-Rad, США) и «Джин» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Анамнестические данные, исходы беременности, состояние последов изучили по протоколам патологоанатомического описания. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica for Windows 6.0.

Исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом МЗ РФ №200 от 01.04.2016.

Результаты исследования и их обсуждение

Все семеро новорожденных родились в тяжелом состоянии, жили от нескольких минут до двух дней жизни. Срок гестации, масса тела при рождении, основные заболевания и непосредственные причины смерти показаны в таблице. Возраст матерей погибших

новорожденных находился в пределах от 19 до 36 лет, средний возраст составил $28 \pm 2,3$ лет. У пяти женщин акушерско-гинекологический анамнез был отягощен (спонтанные выкидыши, преждевременные роды, искусственные аборты).

Таблица

Структура причин ранней неонатальной смертности

№	Срок гестации (нед.)	Масса тела (г)	Патология ребенка		Патология плацента	Выявленные методом ПЦР возбудители
			Основное заболевание и конкурирующие	Осложнение основного заболевания и причина смерти		
1	28	970	Врожденная инфекционная болезнь	Внутриутробная гипоксия, внутрижелудочковое (нетравматичное) кровоизлияние	Хроническая плацентарная недостаточность, лейкоцитарный хориодецидуит	<i>S. agalactiae</i> , <i>M. hominis</i> , <i>Ureaplasma spp.</i>
2	28	510	Врожденная аномалия почки	Респираторный дистресс-синдром, асфиксия	Хроническая плацентарная недостаточность, хориоамнионит, децидуит, виллузит	<i>M. hominis</i> , <i>Cytomegalovirus</i>
3	30	1430	Множественные врожденные аномалии	Асфиксия	Хроническая плацентарная недостаточность, острая плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты	Не выявлено
4	33	1730	Врожденная аномалия легкого, бронхиоло-сосудистая дисплазия	Респираторный дистресс-синдром, асфиксия	Хроническая плацентарная недостаточность, аномалия развития плаценты, лейкоцитарный хориоамнионит, децидуит	<i>S. agalactiae</i>
5	32	2184	Гемолитическая болезнь новорожденного	Асфиксия средней тяжести	Хроническая плацентарная недостаточность, аномалия развития плаценты, продуктивно-лейкоцитарный децидуит	<i>Ureaplasma spp.</i>
6	35	2500	Врожденная аномалия легкого, гипоплазия респираторного отдела	Респираторный дистресс синдром	Инволюционно-дистрофические изменения, лимфоцитарный децидуит, хориоамнионит	<i>M. hominis</i>
7	39	2786	Множественные врожденные аномалии, врожденная инфекция	Респираторный дистресс-синдром, асфиксия	Хроническая плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты, лейкоцитарный плацентит	<i>Ureaplasma spp.</i> , <i>Herpes human virus 6 type</i>

Беременность матерей погибших новорожденных развивалась на фоне экстрагенитальных заболеваний и хронических инфекций: хронического пиелонефрита (n=2), анемии (n=2), туберкулеза (n=1), гепатита С (n=1), наркозависимости (n=1). Беременность у всех

женщин протекала с хронической плацентарной недостаточностью, у 5 из них – с угрозой невынашивания. У 2 пациенток роды начались с преждевременной отслойки плаценты.

Молекулярно-генетическое исследование плацент

установило наличие геномов возбудителей условно-патогенных инфекций в 6 из 7 плацент новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде (85,7%). В плацентах определены как моноинфекции: *Streptococcus agalactiae* (n=1), *Mycoplasma hominis* (n=1), *Ureaplasma* spp. (n=1), так и смешанные инфекции: *Ureaplasma* spp. + *Herpes human virus 6 type* (n=1), *Streptococcus agalactiae* + *Ureaplasma* spp. + *Mycoplasma hominis* (n=1), *Mycoplasma hominis* + *Cytomegalovirus* (n=1). Не выявлено *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, *Herpes simplex virus*, *Herpes human virus 4 type*, *Parvovirus B19*. В контрольной группе в плацентах доношенных живых детей определена только *Ureaplasma* spp. в 2 случаях (16,7%). Таким образом, частота выявления инфекционных агентов в плацентах умерших новорожденных (85,7%) превышала аналогичный показатель в плацентах контрольной группы в 5,1 раза (p=0,03). Во всех инфицированных плацентах умерших новорожденных обнаружены инфекционно-воспалительные изменения в плацентах и оболочках, в плацентах контрольной группы воспалительных процессов не установлено. Другие авторы так же находят высокую частоту инфекционно-воспалительных изменений в плацентах и оболочках (83,3%) при ранней неонатальной смертности [10], повышенный риск ранней неонатальной смерти при наличии хориоамнионита [11, 12].

Из данных таблицы видно, что в качестве основного заболевания, вызвавшего смерть новорожденного, лидируют врожденные аномалии развития (5 из 7, или 71,4%), на втором месте врожденные инфекции (2 из 7, или 28,5%). Но в 6 из 7 случаев (85,7%) основное заболевание протекало на фоне инфекционно-воспалительных процессов в плаценте и оболочках. Выявленные воспалительные изменения в плаценте вызывают нарушения плодово-плацентарного кровообращения, что является причиной острой интранатальной и постнатальной гипоксии у новорожденных. Изменения морфофункционального состояния плаценты привели к респираторным нарушениям, которые явились непосредственной причиной смерти. Таким образом, участие внутриутробных инфекций в структуре причин ранней неонатальной смертности складывается не только из случаев с врожденной инфекционной болезнью ребенка, но и случаев с инфекционно-воспалительными поражениями плаценты и оболочек, которые усугубляют основное заболевание, последнее может быть не всегда несовместимо с жизнью.

Инфекционные агенты, выявленные в плацентах, относятся к условно-патогенным микроорганизмам. Выявленные микроорганизмы входят в состав микробного пейзажа генитального тракта беременных женщин, передаются восходящим путем (*Streptococcus agalactiae*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*).

Кроме того, определены условно-патогенные герпесвирусы, постоянно персистирующие и размножающиеся в лимфоцитах человека, передающиеся преимущественно трансплацентарно (*Cytomegalovirus*, *Herpes human virus 6 type*). В нашем исследовании во всех случаях обнаружения условно-патогенных возбудителей установлены инфекционно-воспалительные изменения в последе, что доказывает способность перечисленных инфекционных агентов участвовать в генезе перинатальной смерти. Поэтому велико значение ранней диагностики воспалительных процессов в генитальном тракте у беременных женщин и пациенток, готовящихся к беременности, важность диагностики и коррекции дисбиоза урогенитального тракта в периоде прегравидарной подготовки, что является профилактикой анте- и постнатальных инфекций, заболеваемости и смертности новорожденных.

Streptococcus agalactiae обнаруживают в генитальном тракте 5-35% беременных женщин, его считают причиной возникновения сепсиса, менингита, пневмонии, развивающихся в первые дни жизни у новорожденных. Риск передачи инфекции от инфицированной женщины плоду варьирует от 1 до 20%. Частота развития раннего неонатального сепсиса, вызванного стрептококком группы В составляет от 0,7 до 3,7 на 1000 живорожденных младенцев [13]. В нашем исследовании *Streptococcus agalactiae* был установлен как в качестве моноинфекции, так и при сочетании с другими инфекционными агентами в 2 плацентах из 7 (28,5%). В случае моноинфекции стрептококком в легких ребенка обнаружена врожденная дисплазия, в плаценте – аномалия прикрепления пуповины, в плаценте и оболочках определено лейкоцитарное воспаление, приведшие к развитию респираторного дистресс-синдрома и асфиксии – непосредственной причине смерти.

В настоящее время нет единого мнения о причастности урогенитальных микоплазм к формированию репродуктивных потерь [13]. Морфологическое исследование показало, что при выявлении уреоплазмы в качестве моноинфекции обнаружены аномалии развития плаценты, продуктивно-лейкоцитарный децидуит, респираторные нарушения – асфиксия, явившаяся непосредственной причиной смерти. В случае определения моноинфекции *Mycoplasma hominis* диагностирована гипоплазия респираторного отдела легких, в плаценте – выраженные инфекционно-дистрофические изменения, лейкоцитарный децидуит, хориоамнионит, вследствие этих процессов сформировался респираторный дистресс-синдром. Микоплазмы установлены в 5 из 7 изученных при ранней неонатальной смертности плацент (71,4%).

Геномы герпесвирусов (*Cytomegalovirus*, *Herpes human virus 6 type*) определены в составе смешанных инфекций, в сочетании с урогенитальными микоплазмами. При этом в плацентах выявлены инфекционно-воспалительные изменения, их следствием были респираторный дистресс-синдром и асфиксия плода.

Известно, что наибольший риск инфицирования плода вирусом цитомегалии и развития тяжелых форм неонатальной инфекции существует в тех случаях, когда беременная переносит первичную инфекцию. Это бывает достаточно редко, так как частота первичной цитомегалии у беременных женщин не превышает 1%, а инфицированность цитомегаловирусом женщин репродуктивного возраста в России составляет 98-100% [13]. Ранее нами было показано, что инфицированность женщин г. Хабаровска герпесвирусом 6 типа составляет 100%. Герпесвирусы выявлены в плацентах в сочетании с другими возбудителями. Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, постоянно персистируют и размножаются в лимфоцитах человека, поэтому трудно оценить патогенетическую роль этих вирусов в танатогенезе данных случаев, необходимы дальнейшие наблюдения.

В заключение следует отметить, что обнаруженная нами ДНК возбудителей условно-патогенных инфекций в пробах плаценты коррелирует с патологическим состоянием плаценты, наличием инфекционно-воспалительных изменений, гипоксией и асфиксией плода, что подтверждает мнение о патогенетической роли выявленных условно-патогенных микроорганизмов в генезе ранней неонатальной смертности.

Выводы

1. В образцах плацент при ранней неонатальной смертности обнаружены геномы условно-патогенных микроорганизмов, которые являются частью биоценоза урогенитального тракта женщины, попадают в плаценту и плод восходящим путем (*Streptococcus*, *Urea-*

plasma spp., *Mycoplasma hominis*), а также геномы условно-патогенных герпесвирусов (*Cytomegalovirus*, *Herpes human virus 6 type*), которые постоянно персистируют и репродуцируются в лимфоцитах человека, передаются преимущественно трансплацентарным путем.

2. Доля внутриутробных инфекций в структуре причин ранней неонатальной смертности складывается не только из случаев с врожденной инфекционной болезнью новорожденных, но и случаев с инфекционно-воспалительными процессами в плаценте и оболочках, которые вызывают необратимые нарушения, декомпенсацию приспособительных свойств плацентарного комплекса, развитие респираторных нарушений в антенатальный и постнатальный период и обуславливают неблагоприятный перинатальный исход.

3. Выявление геномов условно-патогенных микроорганизмов в плаценте позволяет рекомендовать родильнице этиологическое лечение для улучшения послеродового периода и для профилактики неблагоприятных исходов последующей беременности.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Lehtonen L., Gimeno A., Parra-Llorca A., Vento M. Early neonatal death: a challenge world wide // Semin. Fetal Neonatal Med. 2017. Vol.22, №3. P.153–160. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.02.006>
2. World Health Organization. Every newborn: an action plan to end preventable deaths. Geneva: WHO, 2014. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/127938/9789241507448_eng.pdf?sequence=
3. Боронина И.В., Шапошникова И.В., Степанов Д.С., Ошанова Л.С., Неретина А.Ф. Ретроспективный анализ антенатальной смертности при массе тела плода менее 1000 г. в Воронежской области // Архив патологии. 2016. Т.78, №3. С.32–35 <https://doi.org/10.17116/patol201678332-36>
4. Ремнева О.В., Чернова А.Е., Нестеров Ю.Н., Буркова Т.В. Интранатальная гибель плода в срочных родах: клинично-патоморфологические сопоставления // Бюллетень медицинской науки. 2017. №3(7). С.47–52.
5. Зубков В.В., Байбарина Е.Н., Рюмина И.И., Дегтярев Д.Н. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей // Акушерство и гинекология. 2012. №7. С.68–73.
6. Перепелица С.А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор) // Общая реаниматология. 2018. Т.14, №3. С.54–67. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-54-67>
7. Oh K.J., Lee S.E., Jung H., Kim G., Romero R., Yoon B.H. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency // J. Perinat. Med. 2010. Vol.38, №3. P.261–268. <https://doi.org/10.1515/jpm.2010.040>
8. Seale A.C., Koech A.C., Sheppard A.E., Barsosio H.C., Langat J., Anyango E., Mwakio S., Mwarumba S., Morpeth S.C., Anampiu K. et al. Maternal colonization with *Streptococcus agalactiae* and associated stillbirth and neonatal disease in coastal Kenya // Nat. Microbiol. 2016. Vol.1, №7. Article number: 16067. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.67>
9. Xiao T., Chen L., Liu H., Xie S., Luo Y., Wu D. The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis // Biomed. Res. Int. 2017. Vol.2017. Article number: 8617076. <https://doi.org/10.1155/2017/8617076>
10. Пастернак А.Е. Пастернак И.А. Причины ранней неонатальной смертности на современном этапе по дан-

ным патологоанатомических биопсий // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т.16, №3. С.159–161.

11. Лебедева О.В., Чикина Т.А. Факторы риска ранней неонатальной смертности у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т.13, №6. С.35–39. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1199>

12. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Хориоамнионит и ранняя неонатальная смертность (по данным Росстата в 2012–2016 годах) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. №8. С.49–59.

13. Диагностика инфекций в акушерско-гинекологической и неонатологической практике: учебное пособие / под ред. А.Е.Донникова и др. М.: Радуга, 2018. 124 с. ISBN 978-5-905486-24-1

REFERENCES

1. Lehtonen L., Gimeno A., Parra-Llorca A., Vento M. Early neonatal death: a challenge world wide // *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2017. Vol.22, №3. P.153–160. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.02.006>

2. World Health Organization. Every newborn: an action plan to end preventable deaths. Geneva: WHO; 2014. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/127938/9789241507448_eng.pdf?sequence=1

3. Boronina I.V., Shaposhnikova I.V., Stepanov D.S., Oshanova L.S., Neretina A.F. Retrospective analysis of antenatal death of fetuses with a birth weight of less 1000 g in the Voronezh Region. *Arkhiv Patologii* 2016; 78(3):32–36 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/patol201678332-36>

4. Remneva O.V., Chernova A.E., Nesterov Yu.N., Burkova T.V. Intrapartum fetal death in term labor: clinical and pathomorphological comparisons. *Bulletin of Medical Science* 2017; 3 (7): 47–52 (in Russian).

5. Zubkov V.V., Baibarina E.N., Ryumina I.I., Degtyarev D.N., Diagnostic value of the signs of neonatal pneumonia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2012; (7):68–73 (in Russian).

6. Perepelitsa S.A. Etiologic and Pathogenic Perinatal Factors for the Development of Intrauterine Infections in Newborns (Review). *General Reanimatology* 2018; 14(3):54–67 (in Russian). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-54-67>

7. Oh K.J., Lee S.E., Jung H., Kim G., Romero R., Yoon B.H. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency. *J. Perinat. Med.* 2010; 38(3):261–268. <https://doi.org/10.1515/JPM.2010.040>

8. Seale A.C., Koech A.C., Sheppard A.E., Barsosio H.C., Langat J., Anyango E., Mwakio S., Mwarumba S., Morpeth S.C., Anampiu K., Vaughan A., Giess A., Mogeni P., Walusuna L., Mwangudzah H., Mwanzi D., Salim M., Kemp B., Jones C., Mturi N., Tsofa B., Mumbo E., Mulewa D., Bandika V., Soita M., Owiti M., Onzere N., Walker A.S., Schrag S.J., Kennedy S.H., Fegan G., Crook D.W., Berkley J.A. Maternal colonization with *Streptococcus agalactiae* and associated stillbirth and neonatal disease in coastal Kenya. *Nat. Microbiol.* 2016; 1(7):16067. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.67>

9. Xiao T., Chen L., Liu H., Xie S., Luo Y., Wu D. The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017:8617076. <https://doi.org/10.1155/2017/8617076>

10. Pasternak A.E., Pasternak I.A. Causes of early neonatal mortality at the present stage according to pathoanatomical autopsies data. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2015; 16(3):159–161 (in Russian).

11. Лебедева О.В., Чикина Т.А., Risk factors for early neonatal mortality in newborns with very low and extremely low birth weight. *Current Pediatrics* 2014; 13(6):35–39 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1199>

12. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Шчегелев А.И. Хориоамнионит и ранняя неонатальная смертность (согласно Росстат в 2012–2016). *International Journal of Applied and Fundamental Research* 2018; (8):49–59 (in Russian).

13. Донников А.Е., editor. Diagnosis of infection in obstetric and neonatal practice. Moscow: Raduga; 2018 (in Russian). ISBN 978-5-905486-24-1

Информация об авторах:

Ольга Васильевна Островская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: olrom41@mail.ru

Author information:

Ol'ga V. Ostrovskaya, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: olrom41@mail.ru

Елена Борисовна Наговицына, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: nebo59@yandex.ru

Elena B. Nagovitsina, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: nebo59@yandex.ru

Марина Александровна Власова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: 132456-9mail.ru

Marina A. Vlasova, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: 132456-9mail.ru

*Поступила 23.06.2021
Принята к печати 05.07.2021*

*Received June 23, 2021
Accepted July 05, 2021*
