

На правах рукописи

Фадеев Станислав Викторович

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВРОЖДЕННОГО СИФИЛИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ  
НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ ПРЕНАТАЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.00.01 – акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Томск – 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Цхай Виталий Борисович

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

Кох Л.И.

кандидат медицинских наук

Габидулина Т.В.

**Ведущая организация:**

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет  
Росздрава

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2009 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Сибирского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2009 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Герасимов А.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** Проблема внутриутробного инфицирования (ВУИ) является одной из важнейших в современном перинатальном акушерстве. Это обусловлено высоким уровнем инфицированности беременных женщин, высокой частотой инфекционного поражения плодов и новорожденных, значительной долей воспалительных заболеваний в структуре материнской смертности и неблагоприятных перинатальных исходов [Кулаков В. И. с соавт., 2004; Макаров О.В., 2007; Цхай В.Б., 2007; Pandhi D. et al., 2003; Ghanem K.G. et al., 2007].

В настоящее время инфекционные заболевания развиваются у 28 – 47% новорожденных, а в структуре перинатальных потерь они составляют 11 – 45%. Также, они выявляются у 50 – 60% госпитализированных в стационар доношенных и у 70% недоношенных детей [Вельтищев Ю.Е., 2000; Антонов О.В. с соавт., 2005; Embleton N.E., 2001]. По результатам вскрытий умерших новорожденных у 37,5% детей инфекционная патология явилась основной причиной смерти [Глуховец Б.И., 1997; Bell R., 2004; Goldenberg R.L., Thompson C., 2003].

Заболеваемость сифилисом в большинстве регионов РФ постоянно увеличивается, в том числе у беременных и многие авторы определяют такую ситуацию, как эпидемическую [Прохоренков В.И. с соавт., 2002; Чеботарев В.В. с соавт., 2002; Юлдашев К.А. с соавт., 2003]

Сифилитическая инфекция, как и многие другие перинатальные инфекции, оказывает существенное негативное влияние не только на мать, но и на плод, является частой причиной выкидышей, преждевременных родов, мертворождений [Борисенко К.К. с соавт., 1999; Короткий Н.Г. и Чиненова Е.Г., 2000; Myer L., 2003; Zhang R.L. et al., 2007; Wendel G.D. et al., 2002]

Вопросам диагностики и профилактики внутриутробных инфекций посвящено много исследований, однако достоверность критериев передачи инфекции от матери к плоду и новорожденному остается спорной. До

настоящего времени остается нерешенным вопрос о возможности прогнозирования рождения детей с врожденным сифилисом от инфицированных матерей, а также степени тяжести их инфекционного поражения [Рассказов Н.И. с соавт., 1999; Иванова М.А. с соавт., 2000; Osman N.B. et al., 2000; Chakraborty R., Luck S., 2007; Singh A.E. et al., 2007].

До сих пор не существует общепризнанного, целостного представления о механизмах реализации возбудителей в системе «мать-плацента-плод». Проводимое инфицированной беременной женщине лечение нередко является спорным ввиду отсутствия критериев патогенности и достоверных данных о вероятной передаче инфекции плоду [Дубов А.В. с соавт., 2003; Стрижаков А.Н. с соавт., 2004].

Исходя из вышеизложенного, представляется актуальной проблема внутриутробного инфицирования плода у беременных с различными формами сифилитической инфекции.

**Цель исследования:** разработать эффективный метод прогноза врожденного сифилиса у новорожденных от инфицированных матерей, основываясь на клинико-лабораторных показателях и данных инструментальных методов обследования: эхографии, кардиотокографии, доплерометрии.

**Задачи исследования.**

1. Изучить зависимость частоты рождения детей с ранним врожденным сифилисом от стадии сифилиса у беременной.
2. Изучить частоту преждевременных родов у беременных с разными стадиями сифилитической инфекции.
3. Определить диагностическую значимость различных показателей скрининговых аппаратных методов пренатального обследования (эхографии, кардиотокографии и доплерометрии) у беременных с различными стадиями сифилиса.

4. Провести сравнительную оценку антропометрических показателей и уровня заболеваемости новорожденных от матерей с различными стадиями сифилиса.
5. Разработать методику вероятностного прогнозирования внутриутробного инфицирования и перинатальных исходов у беременных с сифилисом при помощи моделирования на основе искусственных нейронных сетей.

**Научная новизна исследования.** Результаты проведенного исследования расширяют представление о зависимости перинатальных исходов и частоты врожденного сифилиса от стадии сифилитической инфекции у беременных.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности традиционных скрининговых методов пренатальной диагностики (эхографии, доплерометрии, кардиотокографии) в диагностике внутриутробного инфицирования плода у беременных с сифилитической инфекцией.

Выявлены характерные ультразвуковые маркеры, часто встречающиеся у беременных с разными стадиями сифилитической инфекции (многоводие, ЗВРП, гемодинамические нарушения 1А степени, низкие показатели STV на 32 и 36 неделе беременности).

Изучены перинатальные исходы у беременных с сифилисом. Получены данные о частоте врожденного сифилиса у новорожденных от матерей с разными стадиями сифилиса.

Впервые на основе нейро-сетевого анализа разработана и предложена эффективная прогностическая программа для вероятностного прогнозирования внутриутробного инфицирования плода и врожденного сифилиса новорожденного у беременных женщин с разными стадиями сифилиса.

**Практическая значимость.** Исследование проведено в рамках федеральной программы «Дети России», краевой региональной программы «Охрана здоровья матери и ребенка в Красноярском крае»; городской целевой программы «Охрана здоровья матери и ребенка в г. Красноярске».

Результаты исследования расширяют представления об основных социально-гигиенических, клинических и медико-организационных факторах,

оказывающих негативное влияние на показатели перинатальной заболеваемости у беременных с сифилитической инфекцией.

Материалы исследования внедрены в работу медицинских учреждений МУЗ «Родильный дом №5» и КГБУЗ «Красноярском краевом консультативно-диагностическом центре медицинской генетики».

Материалы исследования используются в учебном процессе для обучения студентов и врачей – курсантов в системе послевузовской подготовки в ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого».

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Частота осложнений течения беременности и родов у женщин с сифилитической инфекцией, родивших детей с врожденным сифилисом, достоверно выше, чем у инфицированных женщин, родивших детей без врожденного сифилиса.

2. Имеются достоверные различия данных инструментальных методов исследования (эхография, кардиотокография, доплерометрия) в группах инфицированных женщин, родивших здоровых детей и с ранним врожденным сифилисом.

3. Факторы риска врожденного сифилиса и его вероятностный прогноз можно определить при помощи моделирования с использованием искусственных нейронных сетей.

**Апробация работы.** Основные положения диссертационного исследования были доложены в материалах: первого регионального научного форума «Мать и Дитя» (Казань, 2007); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Красноярск, 2008); XI межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Абакан, 2008); IV съезда акушеров-гинекологов России (Москва, 2008).

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе один сборник методических рекомендаций.

**Структура и объем работы.** Работа изложена на 130 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 12 таблицами и 28 рисунками. Указатель литературы содержит 227 источников, из которых 114 отечественных и 113 иностранных авторов.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Материал исследования.** Для достижения поставленной цели и решения поставленных задач за период с 2005 по 2007 год было обследовано 157 беременных женщин и 157 новорожденных от этих матерей.

Имеется заключение этического комитета Красноярского государственного медицинского университета на проведение исследования, которое согласуется с бюллетенем ВАК Министерства Образования РФ №3 от 2002 года с. 73-74. («Об юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека»). Набор материала проводился после добровольного информированного согласия пациенток на включение их в данное исследование.

Перспективные исследования осуществлялись с помощью специально разработанных для этой цели карт наблюдения, которые включали в себя данные о течении беременности, родов и состоянии развития новорожденного.

Базисное обследование беременных женщин проводилось согласно приказу №50 от 10.02.2003 года. Наблюдение и обследование беременных женщин, а впоследствии и новорожденных, преимущественно проводилось на базе женских консультаций и стационара МУЗ клинического родильного дома №5 города Красноярска. Для анализа использовались данные истории развития новорожденного из родильного дома, карты амбулаторного наблюдения и истории болезни из Красноярского краевого кожно-венерического диспансера.

Разделение беременных на группы мы произвели ретроспективно, согласно полученным перинатальным исходам. При делении на группы мы

пользовались клиническими формами проявления внутриутробных инфекций, принятыми в неонатальных отделениях ГУ Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (В.И. Кулаков с соавт., 2004).

Все беременные женщины были разделены на две клинические группы сравнения: основную и контрольную. В основную группу вошли 92 беременных женщины с разными стадиями сифилиса. Беременные женщины основной группы были ретроспективно разделены на две подгруппы в зависимости от перинатальных исходов.

1. 1-я основная группа сравнения – 92 беременные женщины с сифилитической инфекцией.

Подгруппа 1А – 42 женщины, у детей которых был подтвержден ранний врожденный сифилис.

Подгруппа 1В – 50 женщин, у детей которых ранний врожденный сифилис не был подтвержден.

2. 2-я контрольная группа сравнения – 65 здоровых беременных женщин без признаков мочеполовых инфекций и сифилиса.

Кроме приведенного выше деления беременных на группы было использовано разделение женщин на группы по стадиям сифилиса.

Наблюдение за новорожденными проводилось во время их нахождения в родильном доме, а также в течение месяца после родов. Для анализа использовались данные истории развития новорожденного из родильного дома, карты амбулаторного наблюдения и истории болезни из Краевого кожно-венерического диспансера.

**Методы исследования.** Лабораторное исследование включало определение стандартных клинических и биохимических параметров крови беременных, а также исследование крови на ВИЧ-инфекцию, реакцию Вассермана, КСР, РИФ, РИБТ.

Проводилось динамическое наблюдение за состоянием плода с использованием трехэтапного ультразвукового скринингового исследования на 12-14, 20-24, 30-34 неделях беременности с проведением доплерометрии в 20-



24 недели в скрининговом режиме и в 30-34 недели по показаниям, а так же проведение кардиотокографии на 32 и 36 неделях беременности.

Ультразвуковые (УЗ) исследования плода и фетоплацентарного комплекса проводились при помощи ультразвуковых сканеров «LOGIQ 700 Pro series» и «LOGIQ 500» с использованием конвексных и микроконвексных (трансвагинальных) мультислотных трансдюссеров (частота 3,5 – 5 МГц и 5 – 7 МГц). Все ультразвуковые исследования проводились по общепринятой схеме и протоколам согласно приказу МЗ РФ 2000 г. №457.

Допплеровское исследование (ДП) кривых скоростей кровотока (КСК) проводилось в маточных артериях и артериях пуповины. При проведении ДП исследования определялся качественный показатель – индекс резистентности (ИР). Допплеровское исследование проводилось с 22 недель беременности, при скрининговом исследовании во втором триместре в скрининговом режиме, при третьем скрининговом исследовании по показаниям.

Кардиотокографические (КТГ) исследования проводились при помощи приборов «OXFORD Team Care» с компьютерным анализом кардиотокограмм. Антенатальные кардиотокограммы оценивались при помощи критериев Dawes/Redman.

Обследование новорожденных проводилось по общепринятой неонатологами методике обследования: оценка по шкале Апгар, антропометрическое исследование, оценка индекса массово-ростовых соотношений и процентильным таблицам, исследование лабораторных показателей, включая реакцию Вассермана. Дополнительно оценивались клинические характерные проявления ВУИ (специфические для врожденного сифилиса). Из историй болезни специализированного детского инфекционного стационара были использованы клиничко-лабораторные данные: RW, КСР, РИФ, РИБТ, данные клинического обследования, результаты клиничко-экспертной комиссии, данные рентгенологического исследования костей.

**Методы статистического анализа.** Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с рекомендациями S.A. Glantz (1999 г.) и с

использованием прикладных программ STATISTICA v. 6.0 for Windows, разработки StatSoft, Inc. (2008). В качестве характеристик выборок количественных признаков рассчитывали среднюю арифметическую выборочных значений ( $M$ ) и ее стандартную ошибку ( $m$ ). Для оценки статистической значимости различий количественных признаков был применен критерий  $t$  Стьюдента и критерий  $F$  Фишера. При использовании критерия  $t$  Стьюдента предварительно производилась проверка соответствия распределения выборочных значений закону нормального распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Анализ статистической значимости различий качественных признаков, а также количественных признаков, не соответствующих закону нормального распределения проведен с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

**Методы применения искусственных нейронных сетей.** Для создания компьютерной экспертной системы прогнозирования врожденного сифилиса использовался нейросетевой модулятор Panalayer, серия MultiNeuron, разработанный на кафедре медицинской информатики и инновационных технологий Красноярского государственного медицинского университета, (зав. – д.м.н., проф. Россиев Д.А.). Для построения нейросетевой модели на первом этапе в программе Excel был создан файл с исходными данными для ввода их в ИНС. В качестве входных переменных для ИНС использовалась обучающая выборка, состоящая из отдельных примеров, каждый из которых представляет собой определенный набор параметров одной женщины. В качестве выходной переменной использовано наличие раннего врожденного сифилиса у потомства. Выборка для построения ИНС включала 157 пациенток.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Проводя оценку, социально-гигиенических показателей было выявлено, что в группе беременных, переболевших сифилисом, достоверно реже – более чем в 6 раз, чем в контрольной группе встречались женщины с высшим (или

незаконченным высшим) образованием. Более половины женщин (в двух основных группах – от 58 до 76%) не были связаны с общественно-полезным трудом, не имели постоянной работы. К тому же, для большинства женщин фактор работы непосредственно связан с ее материальным благополучием.

В группах беременных женщин, переболевших сифилисом, только каждая третья – четвертая официально состояла в зарегистрированном браке с мужем будущего ребенка (24 – 30,9%), почти половина женщин состояли в «фактическом» официально не зарегистрированном браке с отцом будущего ребенка (42,8 – 62%) и значительная доля женщин были одиноками (14 – 26,1%) (таблица №1).

Установлено значительное распространение вредных привычек в семьях беременных женщин. Несмотря на наличие настоящей беременности, почти каждая вторая женщина из основной группы (50 – 54%) продолжала курить (в контрольной группе – 10,7%;  $p < 0,01$ ), почти каждая десятая – употреблять алкоголь (9,4 и 14,1%).

В современном российском обществе в последние десятилетия отмечена устойчивая установка семей на «малодетность». У большинства женщин предстоящие роды были первыми (52,3 – 74%), реже вторыми (26 – 30,9%). Регулярно посещали женскую консультацию женщины, родившие детей с ранним врожденным сифилисом, только в 26,2% случаев, при этом в 40,4% случаев – не наблюдались совсем. Если своевременная первая явка в женскую консультацию в ранние сроки (до 12 недель беременности) была зарегистрирована менее, чем у половины беременных с сифилисом, родивших впоследствии детей без раннего врожденного сифилиса (в 42% случаев), то в группе женщин, родивших больных детей с ранним врожденным сифилисом было достоверно меньше – всего 16,7% ( $p < 0,05$ ).

По результатам УЗ исследования, установлено: ультразвуковые критерии ЗВРП достоверно чаще встречались в группе беременных, у детей которых был подтвержден диагноз «ранний врожденный сифилис». Отмечено наличие у плодов статистически достоверное повышение частоты фетометрических

критериев ЗВРП в группах беременных с вторичным рецидивным сифилисом – в 22,2% случаев и ранним скрытым сифилисом – в 25,8% по отношению к контрольной группе ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1

Социально-гигиеническая характеристика беременных в группах сравнения

Уровень образования /соц. принадлежность /семейное положение	Группа контроля (n = 65)	Группа 1А (n = 42)	Группа 1В (n = 50)	Достоверность различий
	n / %	n / %	n / %	
Неполное среднее	0 0,00±0,00	5 11,90±4,99	2 4,0±2,77	$P_{1-2} < 0,05$
Среднее общее	12 18,46±4,81	23 54,76±7,68	19 38,00±6,86	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$
Среднее спец.	21 32,31±5,80	13 30,95±7,13	25 50,00±7,07	
Высшее (незак.)	32 49,23±6,20	1 2,38±2,35	4 8,00±3,84	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$
Рабочая	4 6,15±2,98	3 7,14±3,97	7 14,00±4,91	-
Служащая	41 63,07±5,99	6 14,29±5,4	11 22,00±5,86	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$
Домохозяйка	16 24,62±5,34	32 76,19±6,57	29 58,00±6,98	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ ; $P_{2-3} < 0,1$
Учащаяся	4 6,15±2,98	1 2,38±2,35	3 6,00±3,36	-
Никогда не состояла	1 1,53±0,02	10 23,80±6,57	7 14,00±4,91	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,01$
Разведена	2 3,07±2,14	1 2,38±2,35	0 0,00±0,00	-
Вдова	0 0,00±0,00	0 0,00±0,00	0 0,00±0,00	-
Брак зарегистрирован	49 75,38±5,34	13 30,95±7,13	12 24,00±6,04	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$
Брак не зарегистрирован	13 20,00±4,96	18 42,85±7,6	31 62,00±6,86	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,001$

Примечание: достоверность различий в группах сравнения: 1-2 – контрольная группа и 1А; 1-3 – контрольная группа и 1В; 2-3 – 1А и 1В.

Установлена статистически достоверная разница значений частоты многоводия при раннем скрытом сифилисе – 12,9% и вторичном рецидивном

сифилисе – 11,% по отношению к беременным с первичным сифилисом и в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Преждевременное созревание плаценты в группе беременных, родивших детей с ранним врожденным сифилисом, встречалось достоверно чаще – в 30,95% по сравнению с группой без проявлений РВС (16%) и контрольной группой (13,85%)( $p < 0,05$ ). Выявленные в ходе исследования, наиболее часто встречающиеся ультразвуковые признаки могут, в определенной степени, являться прогностическими маркерами раннего врожденного сифилиса.

Таблица 2

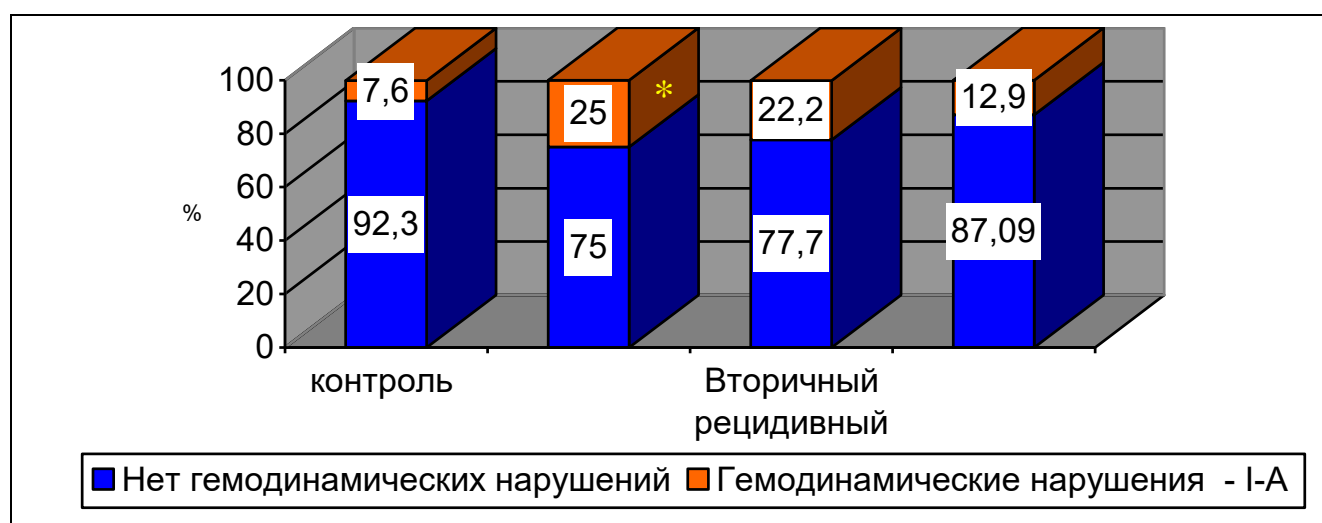
УЗ-маркеры у беременных в группах сравнения (в %)

УЗ показатели	Клинические группы сравнения				Достоверность различий (p)
	1 Контроль (n = 65)	2 Первичный (n = 52)	3 Вторичный рецидивный (n = 9)	4 Ранний скрытый (n = 31)	
Многоводие	1,53±1,52	1,92±1,90	11,11±1,04	12,90±6,02	$P_{1-4} < 0,05$ ; $P_{1-3} < 0,1$ ; $P_{2-4} < 0,05$
ЗВРП	0,0±0,00	1,92±1,91	22,22±13,86	25,81±7,86	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,01$ $P_{2-4} < 0,001$
Преждевременное созревание плаценты	13,85±4,28	17,31±5,24	22,22±13,86	32,26±8,4	$P_{1-4} < 0,05$

*Примечание: достоверность различий в группах сравнения: 1-2 – контрольная группа и первичный сифилис; 1-3 – контрольная группа и вторичный рецидивный сифилис; 1-4 – контрольная группа и ранний скрытый сифилис; 2-3 – первичный сифилис и вторичный рецидивный сифилис; 2-4 – первичный и ранний скрытый сифилис.*

По данным доплерометрии установлено статистически достоверное различие частоты регистрации гемодинамических нарушений в маточных артериях 1А степени (наиболее часто у беременных с первичным – 25% и вторичным рецидивным сифилисом – 22,2%) (рис. 1.). Установлено, что только у матерей, родивших детей с ранним врожденным сифилисом, по данным КТГ регистрировалась брадикардия плода (в 7% случаев). Во всех группах

беременных с различными формами сифилиса показатель STV был ниже, чем в контрольной группе здоровых женщин. Выявлены статистически достоверные различия показателя «количество низких эпизодов» в группах сравнения при проведении КТГ в 32 недели беременности. Во всех группах сравнения беременных женщин с сифилисом частота выявления количества низких эпизодов была выше, чем в контрольной группе здоровых женщин. Выявленные нарушения параметров ДП и КТГ, свидетельствуют о негативном влиянии сифилитической инфекции на состояние фетоплацентарного комплекса.



(\*  $p < 0,05$ )

Рис. 1. Частота гемодинамических нарушений 1А степени в группах сравнения (в %).

В настоящее время течение и исход беременности при сифилисе характеризуются преобладанием скрытых форм заболевания, значительным снижением частоты поздних выкидышей, преждевременных родов и мертворождений (Борисенко К.К. с соавт., 2007; R. Chakraborty, S. Luck, 2007). По результатам нашего исследования преждевременные роды в сроки 28 – 32 недели преобладали в группе беременных с вторичным рецидивным сифилисом 11,1% ( $p < 0,05$ ). В более поздние сроки беременности (33 – 37 недель) достоверно большая частота преждевременных родов регистрировалась в группе беременных с ранним скрытым сифилисом, 25,8% ( $p < 0,001$ ).

Нами выявлены достоверные различия перинатальных показателей в зависимости от стадии сифилиса у беременной женщины. Так, наименьшие значения основных антропометрических показателей (рост, масса тела и массоростовой коэффициент) были у новорожденных от матерей с вторичным рецидивным и ранним скрытым сифилисом, по сравнению с аналогичными показателями новорожденных от матерей с первичным сифилисом.

Таблица 3

Показатели массово-ростового коэффициента новорожденных от матерей с разными стадиями сифилиса

Параметры	Клинические группы сравнения				Достоверность различий
	1 Контроль (n = 65)	2 Первичный (n = 52)	3 Вторичный рецидивный (n = 9)	4 Ранний скрытый (n=31)	
Массово-ростовой коэффициент	64,35±0,75	60,9±0,84	56,52±2,61	57,76±1,16	P <sub>1-2</sub> <0,01 P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>1-4</sub> <0,001

*Примечание: достоверность различий в группах сравнения: 1-2 – контрольная группа и первичный сифилис; 1-3 – контрольная группа и вторичный рецидивный сифилис; 1-4 – контрольная группа и ранний скрытый сифилис.*

Частота синдрома ЗВРП была достоверно выше у новорожденных от матерей с ранним скрытым сифилисом и первичным сифилисом, достоверно ниже – с вторичным рецидивным сифилисом. Частота недоношенных детей была достоверно выше у матерей с вторичным рецидивным и ранним скрытым сифилисом, достоверно ниже – с первичным сифилисом. Установлены статистически достоверные различия по частоте встречаемости характерных проявлений ВУИ у новорожденных, таких как врожденный ринит, врожденный конъюнктивит, неонатальная желтуха, гепатомегалия, сплено-мегалия, в зависимости от стадии сифилиса у матери (рис 2.).

Разработка прогностической (информационно-поисковой) шкалы факторов риска и оценка ее эффективности является одной из основных задач

перинатального акушерства (Н.А. Волков с соавт.,1996; В.Б. Цхай, 2000; Н.В. Башмакова с соавт, 2008).

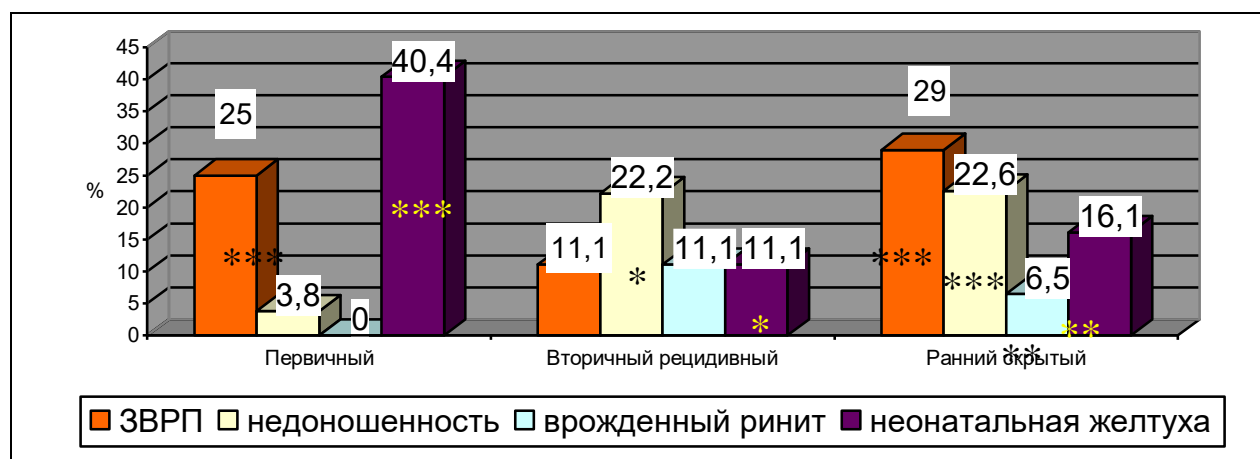


Рис. 2. Некоторые клинические проявления у новорожденных от матерей с разными стадиями сифилиса (\*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,001$ )

Прогнозирование врожденного сифилиса у детей, рожденных больными или переболевшими сифилисом женщинами, до сих пор является сложной и до конца нерешенной задачей. Вероятный диагноз (подозрение на врожденный сифилис) ставится при наличии положительных серологических тестов при отсутствии клинических проявлений сифилиса.

При нейросетевом моделировании нами была выявлена достаточно высокая значимость определенных критериев и параметров, в частности эхографических маркеров ВУИ, полученных в ходе ультразвукового исследования и кардиотокографии. Наиболее значимыми прогностическими факторами врожденного сифилиса у новорожденных от матерей с сифилисом являются: низкие эпизоды (в 30 – 35 нед.) – 0,518 баллов, преждевременное созревание плаценты – 0,370 баллов, гепатомегалия – 0,351 балл, кисты сосудистых сплетений – 0,347 баллов, ранняя форма задержки внутриутробного развития плода – 0,326 балла, задержка внутриутробного развития плода – 0,315 баллов, низкие эпизоды – 0,312 баллов. Другие факторы имеют более низкие балльные значения и меньшую значимость для данной программы.

Точность прогнозирования при использовании искусственных нейронных сетей для диагностики раннего врожденного сифилиса составила 85%, что



сопоставимо с уровнем прогнозирования внутриутробного инфицирования опытным экспертом и позволяет использовать искусственные нейронные сети в решении проблем дородового консультирования беременных с сифилисом.

Microsoft Excel - прогнозирование РВС

Файл Правка Вид Вставка Формат Сервис Данные Окно Справка

100% Arial CYR 12 Ж

Л10 = ВЫЗВАТЬ ("NEUROSHELL 2-32.DLL";"PREDICT";"pppp";"d:\ИНС ЗВУРАЗVUR 2 out.def";\$E\$12;\$E\$15; 1)

3	<b>Условные обозначения:</b>			
4	1 - группа высокого риска			
5	0 - группа низкого риска			
6	Ф.И.О. пациентки Зайцева А.И Рудык И.В.			
7	<b>Факторы риска (нейромодель ИНС 1)</b>	<b>значение</b>	<b>значение</b>	<b>значение</b>
8	<b>Выходы искусственной нейронной сети</b>			
9	Положительный тест на РВС	1	0	
10	Отрицательный тест на РВС	0	1	
11	<b>Факторы риска (входы искусственной нейронной сети)</b>			
12	ранняя форма ЗВРП	1	0	
13	ЗВРП	0	0	
14	маловесный плод	0	0	
15	пиелозктазия	0	1	
16	гиперэхогенные включения в камерах сердца	0	0	
17	кисты сосудистых сплетений	0	0	
18	маловодие	1	0	
19	многоводие	0	0	
20	преждевременное созревание плаценты	0	0	
21	низкая плацентация	0	0	
22	амниотические перетяжки	0	0	
23	гепатомегалия плода	0	0	
24	STV (30 - 35 недель беременности)	5.1	6.2	

Рис. 3. Рабочее окно документа Excel 2000 для оценки риска развития раннего врожденного сифилиса у потомства.

Таким образом, в ходе работы определилась прогностическая ценность отдельных критериев выявляемых при УЗ исследовании и КТГ у плодов от беременных женщин с сифилисом. Также при помощи ИНС проведен полный анализ данной выборки и выявлены наиболее значимые диагностические параметры. Программа нейронной сети была создана с учетом дальнейшего обучения на вводимых примерах, что с течением времени позволит увеличить, как ее «опыт», а, также, ее чувствительность и специфичность.

## ВЫВОДЫ

1. Установлена зависимость частоты рождения детей с ранним врожденным сифилисом от стадии сифилиса у беременной. Достоверно чаще рождение детей с ранним врожденным сифилисом было отмечено у беременных с

- вторичным рецидивным (77,8%)( $p<0,001$ ) и ранним скрытым сифилисом (96,8%)( $p<0,001$ ), достоверно реже с первичным сифилисом (9,6%)( $p<0,001$ ).
2. Установлена высокая частота преждевременных родов у беременных с сифилитической инфекцией. Преждевременные роды в сроки 28 – 32 недели достоверно чаще отмечались у беременных с вторичным рецидивным сифилисом (11,1%), в 33 – 37 недель беременности – с ранним скрытым сифилисом (25,8%).
  3. По данным эхографии и кардиотокографии у беременных, родивших детей с ранним врожденным сифилисом, выявлены характерные патологические изменения: достоверно чаще отмечался синдром задержки внутриутробного развития плода (21,4%)( $p<0,001$ ) и многоводие (11,9%)( $p<0,05$ ), низкие средние значения показателя STV (в 32 нед. – 7,08 ( $p<0,01$ ) и в 36 нед. – 7,54 ( $p<0,001$ )). По данным доплерометрии, достоверно чаще выявлялись гемодинамические нарушения в маточных артериях 1А степени (25,0%)( $p<0,05$ ) у беременных с первичным сифилисом.
  4. Установлены достоверные различия перинатальных показателей в зависимости от стадии сифилиса у беременных женщин. Самые низкие значения антропометрических показателей отмечались у новорожденных от матерей с вторичным рецидивным и ранним скрытым сифилисом. Частота синдрома задержки внутриутробного развития плода была достоверно выше в группе от матерей с ранним скрытым (29%)( $p<0,001$ ) и первичным сифилисом (25%)( $p<0,001$ ); рождение недоношенных детей – с вторичным рецидивным (22,2%)( $p<0,05$ ) и ранним скрытым сифилисом (22,6%)( $p<0,001$ ), врожденного ринита – с вторичным рецидивным сифилисом (11,11%)( $p<0,05$ ); врожденного конъюнктивита – с ранним скрытым сифилисом (6,45%)( $p<0,05$ ), неонатальной желтухи – с первичным сифилисом (40,4%)( $p<0,001$ ), гепатоспленомегалии – с ранним скрытым сифилисом (29,0%)( $p<0,001$ ).
  5. Разработанная на базе искусственных нейронных сетей методика пренатального прогнозирования раннего врожденного сифилиса позволяет

предполагать такие серьезные перинатальные осложнения, как врожденный сифилис, с точностью до 85% и плацентарную недостаточность до 81,6%.

### **Практические рекомендации**

1. Своевременное медикаментозное специфическое лечение сифилиса, проведенное до беременности, а также в первом – втором триместрах беременности, в большинстве случаев является профилактикой врожденного сифилиса у новорожденных. Беременным с сифилисом рекомендовано своевременное проведение лечебно-профилактических мероприятий, направленных на сохранение беременности, так как они являются группой высокого риска по преждевременным родам.
2. Выявление в третьем триместре беременности по данным эхографии синдрома задержки внутриутробного развития плода и многоводия, а по данным кардиотокографии – снижения показателя STV является неблагоприятным прогностическим признаком рождения детей с ранним врожденным сифилисом.
3. У беременных с первичным сифилисом по данным доплерометрии достоверно чаще развивается вторичная плацентарная недостаточность, что подтверждается высокой частотой гемодинамических нарушений 1А степени и требует своевременной профилактики и лечения.
4. Созданная компьютерная экспертная система позволяет прогнозировать возможные акушерские и перинатальные осложнения у беременных с сифилитической инфекцией, в связи с чем рекомендовано ее использование для ранней диагностики и профилактики раннего врожденного сифилиса у новорожденного, хронической плацентарной недостаточности, антенатальной гибели плода, перинатальной заболеваемости.
5. При проведении нейросетевого прогнозирования наиболее значимыми параметрами для прогнозирования внутриутробного инфицирования плода и раннего врожденного сифилиса у новорожденного следует считать следующие параметры: низкие эпизоды (в 32 нед.) – 0,518 баллов, преждевременное созревание плаценты – 0,370 баллов, гепатомегалия –

0,351 балл, кисты сосудистых сплетений – 0,347 баллов, ранняя форма задержки внутриутробного развития плода – 0,326 балла, задержка внутриутробного развития плода – 0,315 баллов, низкие эпизоды – 0,312 баллов.

6. Точность прогнозирования при использовании искусственных нейронных сетей для диагностики раннего врожденного сифилиса составила 85%, что позволяет рекомендовать использование искусственных нейронных сетей в решении проблем дородового консультирования беременных с сифилисом.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Фадеев, С. В. Диагностическое и прогностическое значение ультразвуковых маркеров внутриутробных инфекций [Текст] / С. В. Фадеев // Мать и дитя: Матер. первого регион. науч. форума. – Казань, 2007 – С.165.
2. Урогенитальные инфекции и внутриутробное инфицирование. Игрют ли роль уреаплазмы в этиологии внутриутробного инфицирования плода и новорожденного [Текст] / О. В. Стрельская, В. Б. Цхай, И. А. Арчимаев, С. В. Фадеев // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2007. – Вып. 14. – С. 64-67.
3. Фадеев, С. В. Прогностическая ценность преждевременного созревания плаценты у беременных с сифилисом как возможного маркера инфицирования плаценты [Текст] / С. В. Фадеев // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2007. – Вып. 14. – С. 68-73.
4. Фадеев, С. В. Ультразвуковая диагностика околоплодной среды и ее влияние на исход беременности [Текст] / С. В. Фадеев, Р. Т. Полянская // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: матер. межрегион. науч.-практ. конф. – Красноярск, 2008. – С. 149-153.
5. Фадеев, С. В. Изучение региональной частоты и перинатальных аспектов количественной патологии околоплодной среды (маловодия и многоводия) [Текст] / С. В. Фадеев В. Б. Цхай // Актуальные проблемы медицины: матер. XI межрегион. науч.-практ. конф. – Абакан, 2008. – С. 164-167.

6. Фадеев, С. В. Прогностическая ценность ультразвуковых маркеров в диагностике «вероятно инфицированного» плода у беременных с разными формами сифилиса [Текст] / С. В. Фадеев В. Б. Цхай // Актуальные проблемы перинатологии, акушерства и гинекологии: сб. науч. тр. и матер. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2008. – С. 231-234.
7. Фадеев, С. В. Прогностическая значимость выявления маловодия и многоводия при проведении ультразвуковых скрининговых исследований [Текст] / С. В. Фадеев В. Б. Цхай // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 262-263.
8. Фадеев, С. В. Значение и возможность применения эхографических маркеров в повседневной практике при проведении массовых ультразвуковых скринингов у беременных с целью выявления врожденного сифилиса [Текст] / С. В. Фадеев В. Б. Цхай // Актуальные вопросы здравоохранения и медицинской науки. Приоритетный национальный проект «Здоровье»: сб. науч. тр. – Красноярск, 2008. – С. 107-110.
9. Фадеев, С. В. Сравнительный анализ результатов эхографии у беременных с различными формами сифилиса [Текст] / С. В. Фадеев В. Б. Цхай // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии – Красноярск, 2008. – Вып. 15. – С. 51-57.
10. Фадеев, С. В. Сравнительный анализ результатов доплерометрии и кардиотокографии у беременных с различными формами сифилиса [Текст] / С. В. Фадеев В. Б. Цхай // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2008. – Вып. 15. – С. 57-64.
11. Фадеев, С. В. Возможности прогнозирования раннего врожденного сифилиса при помощи метода нейросетевого моделирования [Текст] / С. В. Фадеев, Д. А. Россиев, В. Б. Цхай // Здоровье семьи: теоретические, организационные и клинические аспекты: сб. тр. науч.-практ. конф. – Красноярск, 2008. – С. 155-157.
12. Фадеев, С.В. Использование экспертной системы, созданной на базе искусственных нейросетей, для вероятностного прогнозирования раннего

врожденного сифилиса у новорожденных [Текст] / С.В. Фадеев, Д.А. Россиев, В.Б. Цхай // Сибирск. мед. обозрение. – Красноярск, 2009. - Т. 55, №1. - С. 17-21.

13. Патология околоплодной среды: учеб. пособие для студ. 6 курса леч. и педиатр. фак-тов – Методические рекомендации [Текст] / Под ред. Р. Т. Полянской / сост.: О. В. Кузнецова, М. Я. Домрачева, С. В. Фадеев и др. – Красноярск, 2008. – 64 с.

### **Список сокращений:**

БПР – бипариетальный размер головки плода  
ВУИ – внутриутробное инфицирование  
ДБ – длина бедра  
ДГ – длина голени  
ДП – доплеровское исследование  
ДПл – длина плеча  
ДПп – длина предплечья  
ЗВРП – задержка внутриутробного развития плода  
ИНС – искусственные нейронные системы  
ИР – индекс резистентности  
КСК – кривая скоростей кровотока  
КТГ – кардиотокография  
ЛЗР – лобно-затылочный размер головки плода  
МРК – массо-ростовой коэффициент  
НСТ – нестрессовый тест  
ПИ – пульсационный индекс  
ПН – плацентарная недостаточность  
РВС – ранний врожденный сифилис  
ФПН – фетоплацентарная недостаточность  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УГИ – урогенитальные инфекции  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭГМ – эхографический маркер