

## Формирование группы риска по врожденной патологии плода с использованием искусственных нейронных сетей

Филиппов О.С.<sup>1</sup>, Казанцева А.А.<sup>2</sup>

## Arrangement of risk group with congenital fetus pathology using artificial neural nets

Philippov O.S., Kazantseva A.A.

<sup>1</sup> Красноярская государственная медицинская академия, г. Красноярск

<sup>2</sup> Межрегиональный Красноярский диагностический центр медицинской генетики, г. Красноярск

© Филиппов О.С., Казанцева А.А.

Цель данного исследования — оценка значимости различных факторов риска рождения ребенка с врожденным пороком развития (ВПР) и разработка балльной шкалы риска. Обследованы 424 беременные женщины с ВПР плода и 520 женщин, беременность у которых закончилась рождением ребенка без ВПР. Для исследования влияния различных факторов на исход беременности использовались искусственные нейронные сети. Выявлено, что возраст беременной моложе 18 лет, возраст старше 35 лет, невынашивание в анамнезе, осложненное течение I триместра беременности, наличие случаев врожденной патологии в семье, ультразвуковые маркеры хромосомной патологии в I триместре беременности являются значимыми факторами риска рождения ребенка с ВПР. В формировании группы высокого риска по ВПР большое значение имеет изменение уровней альфафетопротеина (АФП), хорионического гонадотропина (ХГ), эстриола, а также выявленные при доплерометрии гемодинамические нарушения. На основании нейросетевого анализа разработана балльная шкала риска рождения ребенка с ВПР.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития, пренатальная диагностика, нейронные сети.

The aim of the study is the evaluation of the significance of various risk factors for congenital fetus pathology (congenital defect – CD) and the development of risk numeric scale. 424 pregnant women with fetus CD and 520 pregnant women with fetus without congenital defects have been examined. Artificial neural nets have been used for investigation how various factors effect on pregnancy termination. It has been found that the important factors for congenital fetus defect risk are: age younger 18 years of an pregnant women, age older 35 years, noncarring of pregnancy in anamnesis, complicated clinical course of the first pregnancy trimester, CD cases in a family, ultrasonic markers of chromosome pathology in the first pregnancy trimester. Changes in maternal serum AFP, hCG and uE3 levels and blood flow disorders are important to forming high risk group. A numeric scale for CD risk has been developed on the basis of neuron net analysis.

**Key words:** congenital defects, prenatal diagnosis, neural nets.

УДК 616-053.1

Ежегодно у 4—5% новорожденных диагностируются врожденные аномалии. Большинство врожденных пороков развития (ВПР) плода являются спорадическими, поэтому специфических профилактических мер не существует. Наиболее действенной мерой в предупреждении рождения детей с врожденными и наследственными заболеваниями

является комплексная пренатальная диагностика. Однако ВПР плода далеко не всегда выявляются при ультразвуковом исследовании. Одним из проявлений врожденного порока развития в пренатальном периоде может быть задержка внутриутробного развития (ЗВУР). Частота ЗВУР при ВПР плода составляет, по данным различных

авторов, 10,3—19,5% [1—3, 6—8]. В тех случаях, когда диагностирован ВПР плода, совместимый с жизнью, задержка внутриутробного развития плода ухудшает прогноз и может вносить коррективы в дальнейшее ведение пациентки.

Вопрос формирования среди беременных группы высокого риска по рождению ребенка с ВПР и хромосомной патологией остается актуальным. К традиционно используемым в практике факторам риска по ВПР относятся: возраст супругов старше 35 лет, семейное носительство хромосомных перестроек, наличие в семье детей с врожденной и наследственной патологией, наличие повторных самопроизвольных прерываний беременности в ранние сроки, наличие мертворождения в анамнезе, употребление в ранние сроки беременности препаратов с возможным тератогенным воздействием.

Цель данного исследования — оценка значимости различных факторов риска рождения ребенка с ВПР и разработка балльной шкалы риска.

## Материал и методы

Основную группу составили 424 случая ВПР плода, диагностированные пренатально или после рождения ребенка за период с 2000 по 2002 г. В контрольную группу вошли 520 женщин, у которых беременность закончилась рождением ребенка без ВПР. Контрольная группа сформирована методом случайной выборки. По закону случайных чисел выбрана каждая пятая женщина из общей базы данных.

Во время беременности женщинам проводилась комплексная пренатальная диагностика: ультразвуковое исследование в сроке 10—14 нед, 20—24 нед, 30—34 нед беременности, доплерометрия, кардиотокография. Ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах «Aloka SSD-500», «Aloka SSD-1700», «AU-4 IDEA», «Logiq 700 Pro Series» с использованием конвексных датчиков 3,5 и 5 МГц. Кардиотокография осуществлялась на аппарате «Oxford» с автоматическим анализом данных. В сроке 15—20 нед беременности проводилось исследование уровней фетоплацентарных гормонов и белков (альфафетопротеина (АФП), хорионического гонадо-

тропина (ХГ) и неконъюгированного эстриола) с оценкой индивидуального риска рождения ребенка с синдромом Дауна и дефектом нервной трубки с помощью компьютерной программы. Исследование проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов «Delfia» (Финляндия), за верхнюю границу нормы принимались концентрации сывороточных маркеров, в 2 раза превышающие среднестатистическое значение для данного срока (2 МоМ), за нижнюю — 0,5 МоМ.

Статистический анализ данных проводился с использованием компьютерных программ Statistica 5.5, SPSS 10.0, S-Plus 2000. Различия между группами оценивались с помощью критерия  $\chi^2$ , достоверным считалось значение  $\chi^2$  выше 3,84. Ввиду большого числа параметров, находящихся между собой в нелинейной связи, исследование влияния различных факторов на исход беременности проводилось с помощью искусственных нейронных сетей (NeuroShell 2.0 версии 4.0 фирмы «Ward Systems Group»). Была построена искусственная нейронная сеть с общей регрессией с 79 нейронами во входном слое, с 944 нейронами в скрытом слое и 1 нейроном в выходном слое с генетическим алгоритмом обучения — поиска наиболее значимых факторов риска по врожденной патологии плода. Для верификации предложенной градации значимости факторов, способствующих возникновению ВПР, был осуществлен расчет суммы баллов для каждой пациентки.

## Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин в группах достоверно не отличался ( $24,68 \pm 6,01$  и  $24,17 \pm 4,91$  г. соответственно). Возраст моложе 18 лет имели 57 женщин (13,44%) основной группы и 51 женщина (9,81%) контрольной группы ( $P > 0,05$ ), возраст старше 35 лет — 40 (9,43%) и 18 (3,46%) соответственно ( $P < 0,05$ ). Количество первобеременных женщин в основной группе составило 191 (45,05%), в контрольной — 251 (48,27%), первородящих — 254 (59,91%) и 275 (52,88%) соответственно ( $P > 0,05$ ).

Условия проживания женщин достоверно не отличались. Частота неудовлетворительного питания была значительно выше среди женщин с

ВГР плода по сравнению с контрольной группой (19,81 и 9,42% соответственно,  $P < 0,01$ ). 31 женщина основной группы (7,31%) во время беременности принимала наркотики, в контрольной группе таких женщин было 8 (1,54%,  $P < 0,001$ ). Число курящих и злоупотреблявших алкоголем женщин в обеих группах достоверно не отличалось.

При анализе профессиональной принадлежности выяснено, что занятость женщин на вредном производстве (химическое производство, газодобыча)

в основной группе была достоверно выше, чем в контрольной (14,39 и 5,38% соответственно,  $P < 0,01$ ).

Частота экстрагенитальных заболеваний была выше в основной группе по сравнению с контролем (59,19 против 43,85%,  $P < 0,01$ ). В структуре экстрагенитальной патологии заболевания мочевыделительной системы преобладали у пациенток основной группы (25,36 против 13,08%,  $P < 0,01$ ). В основной группе хронические воспалительные заболевания придатков матки (41,04 и 27,5% соответственно,  $P < 0,05$ ) и хронический эндометрит (3,77 и 1,92%,  $P < 0,01$ ) отмечались достоверно чаще.

При анализе репродуктивной функции обследованных женщин выявлено, что у пациенток основной группы частота самопроизвольных выкидышей в раннем сроке беременности и преждевременных родов (22,88 и 13,92% соответственно) была достоверно выше, чем у женщин контрольной группы (16,73 и 3,85% соответственно,  $P < 0,05$ ). В анамнезе рождение ребенка с врожденной патологией отмечалось у 18 пациенток основной группы и у 9 — контрольной (4,25 против 1,73%,  $P < 0,01$ ), наличие случаев врожденной патологии в семье — у 70 женщин основной группы и у 19 — контрольной (16,51 против 3,65%,  $P < 0,01$ ). Частота кровнородственного брака в группах не отличалась, составляя в среднем 1,59%.

Различные лекарственные препараты с возможным тератогенным действием принимала 51 женщина (12,03%) основной группы и 39 женщин (7,50%) контрольной группы ( $P < 0,05$ ). Частота ОРВИ с повышением температуры в период орга-

ногенеза в исследуемых группах не отличалась. Достоверных отличий в частоте угрозы прерывания беременности в I триместре, в том числе требовавшей гормональной терапии, не выявлено (27,59 и 12,5% против 23,85 и 9,42% соответственно,  $P > 0,05$ ), частота угрозы прерывания беременности во II триместре была достоверно выше в основной группе (38,68 и 24,42% соответственно,  $P < 0,01$ ).

В основной группе TORCH-инфекции выявлены у 221 женщины (52,12%), в контрольной — у 236 женщин (45,38%,  $P < 0,05$ ). Обострение цитомегаловирусной и герпетической инфекции выявлено у 24 женщин основной группы (5,66%), при этом у этих детей не была выявлена тяжелая патология центральной нервной системы.

В рамках скрининга на синдром Дауна и ВГР проводилось исследование уровня АФП, ХГ, неконъюгированного эстриола. Средний уровень АФП в основной группе был достоверно выше, чем в контрольной ( $2,28 \pm 1,57$  и  $1,06 \pm 0,42$  МоМ соответственно,  $P < 0,001$ ). В группе женщин с ВГР плода, не диагностированными пренатально, уровень АФП составил  $1,56 \pm 1,21$  МоМ. Средний уровень ХГ также был достоверно выше в основной группе ( $1,54 \pm 1,22$  и  $1,23 \pm 1,03$  МоМ соответственно,  $P < 0,01$ ), средний уровень неконъюгированного эстриола в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной ( $0,69 \pm 0,28$  и  $0,98 \pm 0,37$  МоМ соответственно,  $P < 0,01$ ).

Частота выявления ультразвуковых маркеров хромосомной патологии плода в I триместре беременности была значительно выше среди пациенток основной группы (3,54 и 0,19% соответственно,  $P < 0,05$ ). При ультразвуковом исследовании во II триместре беременности в основной группе достоверно чаще, чем в контрольной, выявлялось не только многоводие (12,97 и 1,53% соответственно,  $P < 0,001$ ), но и маловодие (8,49 и 1,35%,  $P < 0,001$ ). Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) во II триместре выявлена у 25 беременных основной группы (5,89%), в контрольной группе случаев ЗВУР во II триместре не отмечалось (табл. 1).

Ультразвуковое исследование в III триместре проведено 258 женщинам основной группы (60,85%). Преждевременное созревание плаценты, задержка внутриутробного развития плода достоверно чаще выявлялись в основной группе женщин (30,62 и 11,24% соответственно) по сравнению с контрольной группой (8,84 и 2,69%,  $P < 0,01$ ).

В основной группе пренатально диагностировано 257 случаев врожденных пороков развития плода (60,61%), в том числе во II триместре — 190 ВПР (44,81%), в III триместре — 67 ВПР (15,80%). Прервано по медицинским показаниям 194 беременности (45,75%), из них во II триместре — 166 беременностей (39,15%), в начале III триместра — 28 (6,60%) беременностей. Несмотря на диагностированный ВПР плода, пролонгировали бе-

ременность 63 женщины (14,86%), диагноз ВПР подтвержден в неонатальном периоде. После рождения врожденная патология диагностирована у 167 детей (39,39%).

Нарушения гемодинамики и патологический тип (КТГ) в основной группе выявлялись достоверно чаще (41,04 и 32,78% против 11,35 и 14,23% соответственно,  $P < 0,01$ ), отмечалась высокая частота не только нарушений плодово-плацентарного, но и маточно-плацентарного кровотока, что согласуется с данными литературы [4, 5] (табл. 2).

Закончились родами 230 беременностей у женщин основной группы и 520 беременностей у женщин

Таблица 1

Данные ультразвукового исследования обследованных женщин

Данные УЗИ***	Основная группа (n = 424)		Контрольная группа (n = 520)	
	абс.	%	абс.	%
<b>УЗИ I (10—14 нед беременности)</b>				
Норма	242	57,08	272	52,31
Признаки угрозы прерывания беременности	108	25,47*	75	14,42
УЗ-маркеры хромосомной патологии	15	3,54*	1	0,19
УЗИ I не произведено	74	17,45	174	33,46
<b>УЗИ II (20—24 нед беременности)</b>				
Норма	136	32,08	361	69,42*
ВПР плода	190	44,81	0	0
Признаки внутриутробной инфекции	99	23,49*	39	7,5
Маловодие	36	8,49*	7	1,35
Многоводие	55	12,97*	8	1,53
ЗВУР	25	5,89	0	0
<b>УЗИ III (30—34 нед беременности)</b>				
Норма	69	26,74**	346	66,53*
Признаки внутриутробной инфекции	10	3,88**	20	3,85
Маловодие	34	13,18**	29	5,58*
Многоводие	35	13,57**	18	3,46*
Преждевременное созревание плаценты	79	30,62**	46	8,84*
ЗВУР	29	11,24**	14	2,69*
ВПР плода	91	35,27**	0	0
Впервые выявленный ВПР плода	67	25,97**		
Прочие измерения			47	9,04

\* — достоверные различия между группами ( $P < 0,05$ ); \*\* — процент от обследованных в III триместре (исключены прерванные во II триместре беременности), \*\*\* — в ряде случаев имело место сочетание нескольких маркеров на УЗИ.

Таблица 2

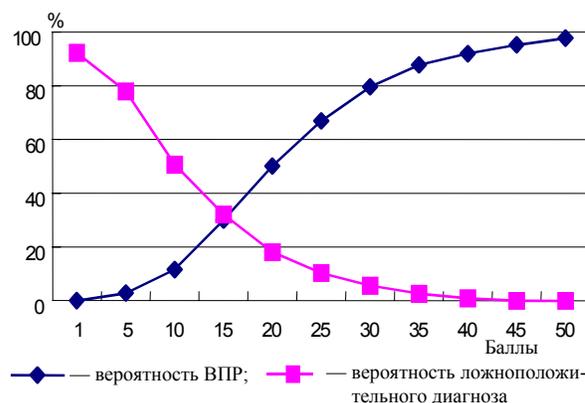
Данные функциональной оценки состояния плода в обследованных группах

Данные обследования	Основная группа (n = 424)		Группа Ia** (n = 230)		Контрольная группа (n = 520)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Допплерометрия:						
Гемодинамика в норме	139	32,78	74	32,17	396	76,15*
Нарушения гемодинамики Ia ст.	74	17,45	42	18,26	38	7,31*
Нарушения гемодинамики Ib ст.	56	13,21	29	12,61	18	3,46*
Нарушения гемодинамики II ст.	44	10,38	27	11,73	3	0,58*
Допплерометрия не произведена	111	26,18	60	26,08	65	12,5
Кардиотокография:						
Параметры КТГ в норме	56	13,21	55	23,91	373	71,73*
Гипоксия плода	139	32,78	133	57,82	74	14,23*
КТГ не произведена	229	54,01	44	19,13	73	14,04

\* — достоверные различия между основной и контрольной, Ia и контрольной группами ( $P < 0,01$ ); \*\* — женщины основной группы, беременность у которых закончилась родами.

контрольной группы. Преждевременными родами закончились в основной группе 64 беременности (27,83% от числа родивших женщин ( $n = 230$ )), частота преждевременных родов у пациенток основной группы более чем в 3 раза превышала данный показатель в контрольной группе (39 женщин — 7,50%,  $P < 0,01$ ). Средний вес доношенных новорожденных в основной группе по сравнению с контрольной был достоверно ниже ( $2865 \pm 611$  и  $3250 \pm 505$  г соответственно,  $P < 0,01$ ). Средний вес недоношенных новорожденных в группах достоверно не отличался ( $2177 \pm 602$  и  $2206 \pm 548$  г,  $P > 0,05$ ). Частота гипотрофии среди новорожденных основной группы в 2,5 раза превышала данный показатель в контрольной группе (44,78 и 17,50% соответственно,  $P < 0,01$ ). Перинатальная смертность в основной группе составила 243,48%, в контрольной — 13,46%.

Использованная для анализа значимости различных факторов искусственная нейронная сеть имела высокие показатели коэффициента корреляции ( $r = 0,95$ ) и  $R^2$  (0,91). С целью выбора границ низкого, среднего и высокого риска ВПР для каждой из выборок были построены интегральные функции распределения суммы баллов  $F_1$  при наличии ВПР плода и интегральной функции  $(1-F_0)$  при отсутствии ВПР. Функции  $(1-F_0)$  отражают вероятность ложноположительного прогноза ВПР. Графики этих функций распределения приведены на рисунке.



Распределение вероятности ВПР и вероятности ложноположительного диагноза

Анализ проводился по 142 параметрам, включающим социально-экономические факторы, экстрагенитальные заболевания, гинекологические заболевания, акушерский анамнез, течение беременности, данные комплексной пренатальной диагностики. Из них в группу факторов риска ВПР были отнесены 57 параметров, которым присваивались баллы от 1 до 5. Значения критерия Стьюдента и критерия Фишера для различий суммы баллов в основной и контрольной группах составили 13,6 и 1,39 соответственно. Наиболее существенными факторами риска ВПР являются наличие случаев врожденной патологии в семье, ультразвуковые маркеры хромосомной патологии плода в I триместре, гемодинамические нарушения II степени, повышение уровня АФП, антенатальная гибель плода в анамнезе, возраст жен-

щины старше 40 лет, наличие ВПР у женщины, повышение уровня ХГ, возраст женщины моложе 18 лет (табл. 3). Ошибка на экзаменационном наборе из 85 случаев составила 9 случаев ВПР (10,59%), в том числе 7 случаев ложноотрицательной диагностики (8,23%). Чувствительность и специфичность данного метода прогнозирования составили 84,44%, что является весьма высоким показателем для диагностики ВПР плода и позволяет рекомендовать искусственные нейронные сети для прогнозирования врожденной патологии плода.

Таблица 3

**Значимость различных факторов для выявления ВПР плода**

Факторы анамнеза и данные обследования	Баллы
Возраст женщины моложе 18 лет	3
Возраст женщины 35—40 лет	3
Возраст женщины старше 40 лет	4
Выкидыш раннего срока в анамнезе	2
Выкидыш большого срока в анамнезе	3
Антенатальная гибель плода в анамнезе	4
Употребление наркотиков	3
Наличие случаев врожденной патологии в семье	5
Рождение ребенка с ВПР в анамнезе	2
Наличие ВПР у женщины	4
Угроза прерывания беременности в I триместре	2
Тератогенные воздействия в ранние сроки беременности	3
Поздний гестоз	2
Ультразвуковые маркеры хромосомной патологии плода в I триместре	5
Ультразвуковые маркеры хромосомной патологии во II триместре	2
Многоводие	3
ЗВУР	2
Гемодинамические нарушения Ia степени	2
Гемодинамические нарушения Ib степени	3
Гемодинамические нарушения II степени	4
Повышение уровня АФП	4
Повышение уровня ХГ	3
Снижение уровня эстриола	2

### Заключение

Таким образом, возраст беременной женщины до 18 лет имеет такую же значимость для риска рождения ребенка с ВПР, как и возраст старше 35 лет, отягощенный акушерский анамнез и наличие осложнений в I триместре беременности ос-

таются значимыми факторами риска. Рождение в анамнезе ребенка с ВПР является малозначимым фактором риска. Измененный уровень сыровоточных маркеров (АФП, ХГ и эстриола), а также выявленные при доплерометрии гемодинамические нарушения позволяют дополнительно отобрать женщин, нуждающихся в более тщательном обследовании на II уровне ультразвуковой диагностики. Выявление признаков гипоксии плода на кардиотокограмме должно настораживать не только в плане фетоплацентарной недостаточности, но и врожденной патологии, т.к. гипоксия и ЗВУР значительно ухудшают прогноз при ВПР, совместимых с жизнью. Рациональное формирование группы риска позволит, с одной стороны, повысить уровень выявляемости ВПР, а с другой стороны, снизить перинатальную и младенческую смертность.

### Литература

1. Анастасьева В.Г. Современные методы диагностики и коррекции морфофункциональных нарушений фетоплацентар-

- ного комплекса при плацентарной недостаточности. Новосибирск: Изд-во Новосибирского ун-та, 1998. 287 с.
2. *Горячев В.В.* Хроническая плацентарная недостаточность и гипотрофия плода. Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1990. С. 85—86.
  3. *Медведев М.В., Юдина Е.В.* Задержка внутриутробного развития плода. 2-е изд. М.: РАВУЗДПГ, 1998. 205 с.
  4. *Al-Gazali W., Chapman M., Chita S. et al.* Doppler assessment of umbilical blood flow for the prediction of outcome in fetal cardiac abnormality // *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 1987. V. 94. < 8. P. 742—745.
  5. *Dimitrova V., Mazneikova V., Chernev T.* Doppler study of the uteroplacental and fetoplacental circulation in pregnancy complicated with congenital abnormalities // *Fetal Diagn. Ther.* 1998. V. 13. < 1. P. 75—76.
  6. *Khoury M.J., Erickson J.D., Cordero J.F., McCarthy B.J.* Congenital malformation and intrauterine growth retardation: a population study // *Pediatrics.* 1988. V. 82. < 1. P. 83—90.
  7. *Platt L.D.* Genetic factors in intrauterine growth retardation // *Seminars in Perinatology.* 1988. V. 12. P. 11—16.
  8. *Respondek M.L., Binotto C.N., Smith S. et al.* Extracardiac anomalies, aneuploidy and growth retardation in 100 consecutive fetal congenital heart defects // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1994. V. 4. < 4. P. 272—278.

Поступила в редакцию 12.03.2003 г.