

На правах рукописи

Матыскина Наталья Владимировна

**РАННИЙ ВРОЖДЕННЫЙ СИФИЛИС: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И
ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
(НА ПРИМЕРЕ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ)**

14.01.08 Педиатрия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Красноярск - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Татьяна Евгеньевна Таранушенко – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Желев Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Потекаев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение Научно-исследовательский институт Медицинских Проблем Севера»

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «__» _____ 2021 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.046.01 при ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1), на сайте <https://krasgmu.ru> и на сайте Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Шимохина Наталья Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Государственная политика Российской Федерации направлена на национальную безопасность населения. Указ Президента Российской Федерации от 12.05.2009 № 537 определил Стратегию национальной безопасности в сфере здравоохранения и здоровья нации до 2020 года, предусматривающую усиление профилактической направленности здравоохранения и охрану материнства, отцовства и детства. На фоне сложной демографической ситуации в России проблема социально значимых заболеваний, ухудшающих здоровье нации, в том числе врожденного сифилиса (ВС), остается весьма актуальной [Абудуев Н.К. и др., 2017, Кубанова А.А. и др., 2017, Ленкин С.Г., 2016].

В современном политическом и экономическом развитии страны все большую значимость приобретают социально значимые заболевания и их влияние на демографические процессы и здоровье населения [Кубанова А.А. и др., 2017, Потекаев Н.Н. и др., 2019, Чеботарев, В. В. и др., 2019].

Сифилис остается глобальной проблемой. Несмотря на наличие эффективных методов профилактики, а также относительно недорогих методов лечения, по оценкам в мире ежегодно заболевают сифилисом 12 миллионов человек [WHO, 2018]. При сифилисе во время беременности возрастает частота тяжелых неблагоприятных исходов (до 80%), возможна передача инфекции от матери плоду с развитием врожденного сифилиса. Ежегодно сифилис осложняет течение 2 миллионов беременностей, 25% из них заканчиваются мертворождением или самопроизвольным абортom, еще в 25% случаев наблюдаются низкий вес ребенка при рождении и тяжелый врожденный сифилис. Важно, что ущерб, наносимый врожденным сифилисом, по-прежнему недооценивается [Кубанова А.А. и др., 2017, Wijesooriya N.S. et al., 2016, Taylor M. et al., 2018].

Трудности диагностики сифилитической инфекции, пропущенные данные из анамнеза женщин (важные для верификации диагноза у новорожденного)

порождают сложности в оценке состояния новорожденного и в интерпретации диагноза [Bristow C et al., 2016, Gomez G.B. et al., 2017, Korenromp L. et al., 2018].

Наряду с этим многие специалисты [Дмитриев А.В., и др., 2016, Нак Young Kim et al., 2016, Holman K.M et al., 2017] отмечают значительные трудности в выявлении скрытого РВС, заключающиеся как в гипердиагностике, так и в гиподиагностике данной патологии [Соколовский Е.В. и др., 2019, Фриго Н.В. и др., 2019, Яремчук Т.П. и др., 2017].

Указанные обстоятельства определяют необходимость совершенствования критериев постановки диагноза РВС в оптимальные сроки для решения вопроса о необходимости лечения и последующего наблюдения.

Решение настоящей проблемы требует обновлений научных данных на основе использования современных диагностических технологий с учетом множества взаимосвязанных и взаимозависимых факторов (риска), участвующих в развитии заболевания.

Степень разработанности темы

В России данные о частоте встречаемости раннего врожденного сифилиса и вопросы верификации диагноза не однозначны [Яремчук Т.П. и др., 2017]. Важным следует считать уточнение патогенеза клинико-иммунологических и функциональных изменений при раннем врожденном сифилисе для оптимизации лечебно-диагностических подходов [Соколовский Е.В. и др., 2019, Фриго Н.В. и др., 2016, Taylor M. et al., 2018], а также современной оценки диагностической значимости серологических маркеров раннего врожденного сифилиса с позиции как научной, так и практической значимости [Bristow C et al., 2016, Gomez G.B. et al., 2017, Korenromp L. et al., 2018]. Существующие зарубежные и отечественные литературные источники также подтверждают необходимость поиска и внедрения информативных лабораторных маркеров, особенно в неонатальном периоде [Сырнева Т.А., и др., 2017, Дмитриев А.В. и др., 2016, Мавлютова Г.И. и др., 2016]. Однако исследования, направленные на создание современной модели оказания помощи при раннем врожденном сифилисе в полном объеме на основе новой научной информации, в настоящее время отсутствуют.

Цель исследования

На основе комплексного подхода с анализом заболеваемости, особенностей течения сифилитической инфекции у женщин, данных морфологических, клинико-иммунологических и функциональных методов исследования, а также результатов лечения, представить современные научно обоснованные данные об особенностях раннего врожденного сифилиса на современном этапе и рассмотреть возможности оптимизации оказания медицинской помощи при данной патологии.

Задачи исследования

1. Проанализировать динамику заболеваемости и структуру различных форм сифилиса у женщин репродуктивного возраста и детей в Красноярском крае за период 2003–2018 годы для оценки клинико-эпидемиологической ситуации по рассматриваемой патологии на территории края.

2. Уточнить влияние сифилитической инфекции на развитие эмбриона и представить данные гистологических изменений ранних абортусов от женщин, больных или болевших сифилисом, для выявления возможных проявлений внутриутробного инфицирования на этапе эмбриогенеза.

3. Выявить особенности течения беременности и родов у женщин с различной давностью заболевания и серологическим профилем на основании клинико-anamnestических данных и прогностической значимости пренатального скрининга (эхографические отклонения в развитии плода и плаценты).

4. Изучить гистологические особенности последа и уточнить наиболее вероятные морфологические варианты плацентарной недостаточности при сифилитической инфекции у женщин с различными формами заболевания и результатами комплекса серологических реакций.

5. Обозначить наиболее часто встречаемые неспецифические и специфические проявления раннего врожденного сифилиса в неонатальном периоде на основе современных клинико-лабораторных и сонографических исследований.

6. Проанализировать информативность трепонемных и нетрепонемных серологических реакций, применяемых для диагностики сифилитической инфекции у детей в раннем неонатальном периоде, в том числе прямой метод определения ДНК *Treponema pallidum* с помощью полимеразной цепной реакцией, не рекомендуемый ранее.

7. Предложить современную модель организации медицинской помощи детям, рожденным женщинами с сифилитической инфекцией, на основе дифференцированного подхода с выбором диагностической и лечебной тактики на этапе родильного дома, второго этапа выхаживания в стационаре и диспансерного наблюдения в амбулаторных условиях (на примере Красноярского края).

Научная новизна

Проведен научный анализ с дифференцированным подходом к оценке раннего врожденного сифилиса на основе особенностей течения сифилитической инфекции у беременных женщин (форма заболевания, серологический профиль).

Представлены данные о гистологических изменениях абортусов от женщин, больных или болевших сифилисом, которые прерывали беременность по собственному желанию в период до 12 акушерских недель, и установлены признаки нарушенного развития эмбриона разной степени выраженности (в зависимости от давности заболевания и активности инфекции) в виде микроструктурных морфологических изменений с наличием очагов некроза и лейко-лимфоцитарных инфильтраций, задержкой развития хориона, свидетельствующие о ранних проявлениях внутриутробной инфекции.

Показаны особенности сифилитической инфекции у беременных женщин в зависимости от формы и сроков заболевания, а также объема специфической терапии, обозначены прогностически неблагоприятные сонографические признаки в развитии плода на разных сроках гестации (замедленная редукция желточного мешка, синдром задержки роста плода, маловодие), подтверждена способность возбудителя инициировать воспалительные изменения в капиллярной стенке и перикапиллярном пространстве, а также повреждать все

слои плаценты с развитием хронической фетоплацентарной недостаточности с последующим инфицированием ребенка.

Установлена причастность возбудителя к патологическому течению интранатального периода (нарушения сократительной деятельности матки и инфицированию околоплодных вод), преждевременным родам и экстренным операциям кесарева сечения, что подтверждает научную гипотезу о способности спирохеты индуцировать продукцию аутокринных регуляторов, вызывающих преждевременную родовую деятельность.

Уточнены превалирующие патоморфологические нарушения последа и варианты плацентарной недостаточности при сифилитической инфекции у женщин с учетом формы заболевания и результатов серологических реакций.

Проанализирована диагностическая значимость лабораторных тестов, показана недостаточная информативность реакций микропреципитации и пассивной гемагглютинации в диагностике раннего врожденного сифилиса, что в соответствии с полученными данными позволяет обсуждать необходимость более широкого использования метода полимеразной цепной реакции для подтверждения врожденной инфекции.

Выполненный комплексный подход позволил предложить современную модель организации медицинской помощи детям, рожденным женщинами с сифилитической инфекцией, на примере Красноярского края с дифференцированным подходом и выбором диагностической и лечебной тактики на этапе родильного дома, оптимизации серологической диагностики и диспансерного наблюдения в условиях амбулаторного звена.

Теоретическая и практическая значимость работы

У женщин с сифилитической инфекцией в отсутствие специфической терапии имеются ранние проявления внутриутробной инфекции с высоким риском реализации врожденного сифилиса на ранних этапах беременности (сроки гестации 6–8 недель) в виде микроструктурных морфологических изменений с наличием очагов некроза и лейко-лимфоцитарных инфильтраций и задержкой развития хориона.

Влияние сифилитической инфекции на течение беременности и родов зависит от формы и сроков уточнения заболевания, а также объема специфической терапии: у женщин с диагностированным сифилисом по данным пренатального скрининга доказаны прогностически неблагоприятные эхографические отклонения в развитии плода (в т.ч. замедленная редукция желточного мешка) в первом триместре, синдром задержки роста плода во втором триместре и достоверное преобладание случаев маловодия в третьем триместре беременности; интранатальный период в указанной группе характеризовался значимым возрастанием случаев нарушения сократительной деятельности матки, инфицированием околоплодных вод, а также увеличением фактов преждевременных родов, экстренных операций.

Наиболее частыми патоморфологическими нарушениями последа при сифилитической инфекции у женщин с сифилисом, выявленным во время беременности, являются как макроскопические (изменения дольчатости последа), так и микроскопические нарушения плаценты (изменения стромы ворсин, лимфоплазмоцитарная инфильтрация, облитерация сосудов, васкулит и периваскулярная инфильтрация), при этом преобладающими гистологическими признаками патологии являются изменения, соответствующие маточно-плацентарной форме хронической плацентарной недостаточности.

В структуре симптомов раннего врожденного сифилиса в неонатальном периоде ведущее место занимают поражения костной ткани (остеохондрит I–II степени), воспаление слизистых оболочек (ринит) и изменения кожи (розеолезная сыпь); специфические клинические проявления сифилиса в виде пневмонии и менингоэнцефалита характерны для тяжелого течения сифилиса с неблагоприятным прогнозом. Наиболее значимыми неспецифическими проявлениями рассматриваемой внутриутробной инфекции являются задержка внутриутробного развития, низкая оценка по шкале Апгар, гипербилирубинемия (превышающая физиологические значения) и патология центральной нервной системы преимущественно гипоксического генеза.

Дополнение к существующим рекомендациям с проведением скрининга

обследования новорожденных из групп риска по развитию РВС позволяет оптимизировать и повысить диагностическую значимость лабораторных методик, которые наряду с РПГА и ИФА (определение специфических IgM и IgG) в первые сутки жизни должно включать определение ДНК *Treponema pallidum* методом ПЦР, а также инструментальные методы исследования. Наибольшую диагностическую значимость в верификации раннего врожденного сифилиса у новорожденных занимает редко используемый метод выявления ДНК *Treponema pallidum* (специфичность – 100% и чувствительность – 91,4%).

Проведение сонографического исследования является важным дополнительным исследованием по выявлению органной патологии при врожденном сифилисе: нейросонографические изменения, сопутствующие сифилитической инфекции в неонатальном периоде, указывают на высокую частоту структурных изменений ЦНС в виде субэпендимальных кист, тромбов с деформацией сосудистых сплетений и нарушений церебрального кровотока (увеличение максимальной систолической скорости, снижение минимальной диастолической скорости, повышением пульсаторного и резистентного индексов), к сонографическим особенностям печени при раннем врожденном сифилисе следует отнести увеличение размеров этих органов, структурные изменения в печени (только при РВС с симптомами) и особенности гемодинамики, характеризующиеся усилением кровотока за счет повышения абсолютного значения линейных скоростей (максимальной систолической и минимальной диастолической) при сниженном индексе сопротивления.

На основе комплексной оценки заболеваемости сифилисом в Красноярском крае, особенностей развития сифилитической инфекции у беременных женщин, влияния рассматриваемой инфекции на развитие эмбриона (морфологическое исследование артифициальных аборт), течения беременности и исходов родов (включая изменения плаценты), а также с учетом клинко-диагностических особенностей раннего врожденного сифилиса предложены мероприятия, направленные на оптимизацию организации помощи женщинам и детям с рассматриваемой патологией.

Результаты выполненного исследования взяты за основу предлагаемой современной модели организации медицинской помощи детям, рожденным женщинами с сифилитической инфекцией, на примере Красноярского края с дифференцированным подходом к выбору диагностической и лечебной тактики на этапе родильного дома, отделения патологии новорожденных в условиях стационара и детской поликлиники (диспансерное наблюдение).

Основные положения диссертации используются в педагогической и научной практике на кафедре педиатрии Института последипломного образования, кафедре дерматовенерологии с курсом косметологии и последипломного образования им. проф. В.И. Прохоренкова и кафедре поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, применяются при обучении на лекционных и практических занятиях с целью повышения квалификации педиатров, неонатологов и дерматовенерологов.

Положения, выносимые на защиту

Особенностями сифилитической инфекции в Красноярском крае за период 2003–2018 гг. являются снижение общей заболеваемости при увеличении доли поздних форм сифилиса, а также динамика заболеваемости ранним врожденным сифилисом, которая характеризуется устойчивым снижением показателя за рассматриваемый период 2003–2018 гг. (от 3,8 на 100 тыс. до 0,19 на 100 тыс. соответственно) при сохранении более высоких значений в сравнении с данными РФ и СФО.

Микроструктурные морфологические изменения эмбриона с риском реализации врожденного сифилиса имеют место уже в первые недели гестации, что подтверждается наличием очагов некроза и лейко-лимфоцитарной инфильтрации, а также задержкой развития хориона.

Сифилитическая инфекция во время беременности и родов сопровождается прогностически неблагоприятными признаками по данным УЗИ (поздняя редукция желточного мешка, маловодие и задержка роста плода), сокращением сроков гестации с увеличением случаев преждевременных родов и экстренных

кесаревых сечений, патологией интранатального периода (увеличение случаев несвоевременного излития околоплодных вод и нарушение сократительной деятельности матки) и патоморфологическими изменениями плаценты со значимыми гистологическими признаками повреждения последа.

Сочетание метода ПЦР и ИФА с определением sIgM является достаточным и высоко информативным диагностическим тест-набором для верификации раннего врожденного сифилиса у новорожденных в первые сутки жизни. Дополнительными методами выявления органных нарушений при сифилисе в неонатальном периоде являются нейросонография, а также УЗИ печени и селезенки с оценкой органо-кровоотока.

Современная модель с дифференцированным подходом к выбору диагностической и лечебной тактики на этапе родильного дома, отделения патологии новорожденных в условиях стационара и детской поликлиники (диспансерное наблюдение) позволяет оптимизировать организацию медицинской помощи при сифилитической инфекции.

Степень достоверности и апробация работы

О достоверности результатов работы свидетельствуют достаточный объем и продолжительность исследования (наблюдение, обследование и лечение детей, рожденных от матерей больных или болевших сифилитической инфекцией) за период с 2003–2018 гг., адекватные методы статистической обработки с помощью Microsoft Office Excel 2010.

Основные результаты диссертации представлены на Региональной конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (Красноярск, 2017), XI Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 2017), Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы неврологии, нейрореабилитации» (Красноярск, 2018), XIII Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологи, качество» (Москва, 2018), «Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и репродуктивного здоровья» (Красноярск,

2019), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Красноярск, 2019), XXI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2019), II Общероссийской конференции с международным участием «FLORES VITAE. Неонатология и педиатрия» (Москва, 2019), на III Общероссийской конференции с международным участием «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия» (Москва, 2019), Региональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной 70-летию со дня рождения В.И. Прохоренкова (Красноярск, 2019), на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Красноярск, 2019), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» с международным участием (Красноярск, 2020), Междисциплинарной региональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и репродуктивного здоровья» (Красноярск, 2020).

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, в том числе в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией – 16, методическое пособие для врачей – 1.

Личный вклад автора

Автором проведены: критический обзор литературы по рассматриваемой проблеме; анализ медицинской документации обследуемых; оценка клинического статуса субъектов наблюдения; назначение и коррекция профилактической и специфической терапии; изучение медицинской результативности помощи детям, рожденным от матерей с сифилитической инфекцией; статистический анализ результатов исследования; создание предложений по усовершенствованию актуальной организационной модели оказания медицинской помощи детям с ранним врожденным сифилисом и внедрение в учебный процесс медицинских вузов, в практическую деятельность органов здравоохранения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует формуле специальности 14.01.08 Педиатрия.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 284 страницах, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография содержит 232 источника, в том числе 126 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 78 таблицами и 10 рисунками.

Исследование проводилось в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор д.м.н., профессор Протопопов Алексей Владимирович.) на кафедре педиатрии ИПО (зав. кафедрой д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.), на базе КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом №1» (главный врач Кунилова О.В.), КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом №2» (главный врач Царюк Е.П.), КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом №5» (главный врач Ковалевская О.И.), КГБУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер» (главный врач Олянина И.М.), КГБУЗ «Красноярская городская межрайонная детская клиническая больница №1» (главный врач Колодина А.А.), Красноярского краевого патологоанатомического бюро (директор Бекузаров С.С.) и Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО

«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации 16.05.2007 года, протокол № 35. От всех женщин получено информированное согласие на проведение клинического осмотра, лабораторных и инструментальных исследований их новорожденных детей.

Данное комплексное многоступенчатое исследование посвящено изучению вопросов адекватности и эффективности существующих критериев диагностики раннего врожденного сифилиса в периоде новорожденности с обсуждением предложений по оптимизации медицинской практики.

Для изучения возможности передачи сифилиса потомству и оценки влияния сифилитической инфекции матери на плод и новорожденного изучены особенности беременности и родов у 647 женщин со сроком гестации 26–41 неделя, которые поступали на дородовую госпитализацию и родоразрешение в родильные дома города Красноярска за период 2003–2018 годы.

Критерии включения в исследование:

- указания на перенесенную сифилитическую инфекцию в анамнезе (давность выявления заболевания)
- положительные результаты серологических исследований по факту настоящего обращения с заключением дерматовенеролога
- впервые диагностированный сифилис на момент обращения

Форма сифилитической инфекции верифицировалась на основании анамнеза, клинических проявлений и данных лабораторных исследований с использованием нетрепонемных (реакция микропреципитации – РМП) и трепонемных тестов (реакция прямой гемагглютинации – РПГА и иммуноферментный анализ – ИФА) на основании «Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных сифилисом» (Москва, 2015).

В соответствии с поставленной целью исследования сформированы три группы женщин с сифилитической инфекцией, а также их новорожденные дети. В основу формирования групп положены давность выявления заболевания и

результаты нетрепонемных и трепонемных серологических реакций во время настоящей беременности.

Оценка течения беременности включала детальное изучение анамнеза и данные лабораторных и функциональных исследований.

Наряду с этим выполнено комплексное обследование 397 новорожденных, включенных в исследования в связи с указанием на факт рождения женщиной с сифилитической инфекцией. Анализ выполнялся по единому протоколу, ранний врожденный сифилис диагностировался в соответствии с Международной статистической классификацией болезней X пересмотра (раздел А 50 «Врожденный сифилис»). Из родильных домов в отделение патологии новорожденных детей переведены 397 пациентов в возрасте 3–7 суток. Контрольную группу составили 150 новорожденных II группы здоровья.

Объем исследования

№	Исследование	Число наблюдений
1	2	3
1	Оценка медицинской документации (карта прерывания беременности 003-1/у) в рассматриваемых группах: женщины, у которых сифилис диагностирован впервые (на момент обращения по поводу искусственного прерывания беременности) <ul style="list-style-type: none"> ▪ женщины, имеющие в анамнезе указания на перенесенную сифилитическую инфекцию (давность выявления заболевания не более 5 лет) с положительными серологическими реакциями на сифилис ▪ женщины, имеющие в анамнезе указания на перенесенную сифилитическую инфекцию (давность выявления заболевания не более 5 лет) с отрицательными серологическими реакциями на сифилис на момент обращения ▪ женщины без сифилитической инфекции в анамнезе и с отрицательными серологическими тестами 	467
2	Ультразвуковое исследование эмбриона на сроке 7-9 недель	467
3	Патоморфологическое исследование артифициального аборта	467

1	2	3
4	<p>Анализ медицинской документации (обменная карта беременной 113\у, история родов 096\у в следующих группах:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ женщины с впервые выявленным сифилисом во время настоящей беременности ▪ женщины, которым диагностирован сифилис до настоящей беременности, проведен курс специфической терапии, но сохранялись положительные серологические тесты в течение гестационного периода ▪ женщины, которые болели сифилисом до настоящей беременности, с проведенным курсом специфической терапии и на протяжении данной беременности имелись отрицательные серологические тесты <p>женщины с отсутствием сифилитической инфекции во время настоящей беременности и в анамнезе</p>	847
5	Изучение гестационного периода с оценкой течения беременности в рассматриваемых группах женщин	847
6	Оценка данных всех этапов пренатального скрининга согласно Приказа Минздрава РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н	847
7	Анализ интранатального периода	847
8	Морфогистологическое исследование плацент на основании Приказа Минздрава РФ от 30.07.2001 № 291	800
7	<p>Анализ медицинской документации</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ история развития новорожденного 097\у ▪ стационарная карта больного 003\у новорожденных детей, родившихся от матерей, больных или болевших сифилитической инфекцией, и женщин контрольной группы 	847 547
8	Клиническое обследование новорожденных в ранний (и поздний) неонатальные периоды	847 (547)
9	<p>Лабораторное исследование новорожденных</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ определение ДНК <i>Tr. pallidum</i> в крови (ПЦР) в 1 сутки жизни ▪ выявление специфических IgM и IgG методом ИФА в 1 и 6–8 сутки жизни ▪ проведение РПГА, РСК в 1 и 6–8 сутки жизни ▪ цитологическое и иммунологическое исследование ликвора 	547 547 547 210
10	Нейросонография с определением кровотока в ПМА и вене Галена	547
11	УЗИ печени и селезенки с оценкой органного кровотока	547
12	Сопоставление и анализ полученных результатов исследования по раннему врожденному сифилису (женщины/дети) с рекомендациями действующих Федеральных регламентирующих документов по данной	

проблеме	1314/847
----------	----------

Основой для формирования базы данных и матрицей для проведения последующего статистического анализа стали истории болезни 347 женщин, больных или болевших сифилисом, поступающих на прерывание беременности на сроке 6-9 недель, по причине не связанной с данной патологией, и 647 беременных женщин с сифилитической инфекцией, диагностированной во время настоящей беременности или в анамнезе, которые госпитализированы для родоразрешения в родильные дома города Красноярск за анализируемый период 2003–2018 гг. и их новорожденные дети.

Собранные сведения о каждом пациенте заносили в базу данных персонального компьютера, выполненную в стандартной форме программного приложения Excel (версия: Microsoft Office Excel 2010), данные функции применяли для вычисления параметров описательной статистики, процентных значений долей изучаемых качественных признаков в разных группах, создания диаграмм и графиков, иллюстрирующих результаты проведенного статистического анализа, при статистической обработке использовали программы IBM SPSS Statistics 20.

Для оценки статистической значимости различий в распределениях количественных переменных в независимых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. В случае пропущенных значений - переменные исключали из соответствующего анализа. При нормальном распределении признака количественные данные представлены в виде среднего значения (M), стандартная ошибка среднего значения (m), минимального значения (\min) и максимального значения (\max).

При распределении признака, отличного от нормального, для представления непрерывных данных использовали медиану (Me) и интерквартильный размах с указанием нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$).

Для описания качественных показателей использовали частоты и проценты. Качественные данные представлены как абсолютное значение (n) и процентное

соотношение (%). Анализ взаимосвязи категориальных признаков выполнен с помощью критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Полученное значение точного критерия Фишера более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение критерия менее 0,05 - об их наличии, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты исследования и обсуждения

Выполнение работы включало несколько этапов.

На первом этапе изучено состояние проблемы сифилитической инфекции в Красноярском крае. Проведен ретроспективный анализ отчетов о заболеваемости сифилисом в Красноярском крае за период с 2003–2018 годы на основе данных КГБУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер № 1».

Анализ эпидемиологической ситуации в Красноярском крае за 2003–2018 гг.: выявляемость сифилиса в указанные годы снизилась с 3174 до 443 случаев за год, показатель заболеваемости стал ниже с 106 до 15,4 на 100 тыс. населения с превышением аналогичных показателей в РФ, но более низкими значениями по сравнению с Сибирским Федеральным округом за последние шесть лет в соответствии с рисунком 1.

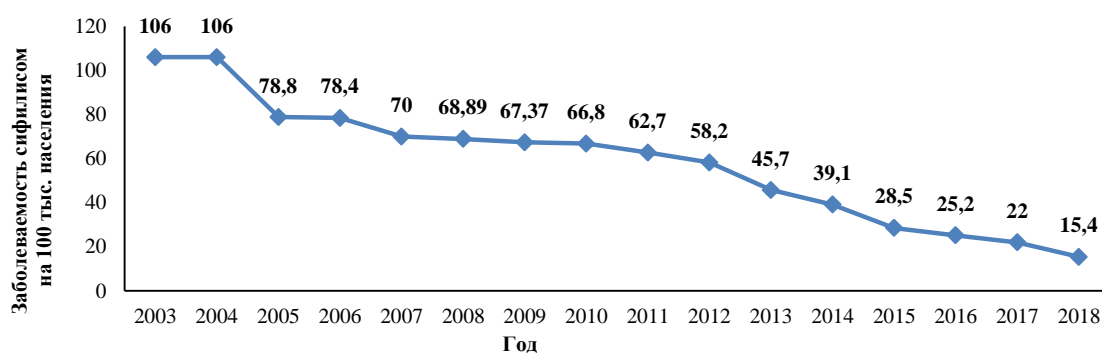


Рисунок 1 - Динамика заболеваемости сифилисом (все формы) в Красноярском крае за период 2003–2018 гг. (случаев на 100 тыс. населения)

Оценка выявляемости ранних форм сифилиса за анализируемый период показала уменьшение заболеваемости в 3 раза: в 2018 г. показатель составил 13,0 на 100 тыс., против 38,3 на 100 тыс. населения в 2003 г. в соответствии с рисунком 2, при этом позитивная динамика указанных изменений происходит в особых

социально-экономических условиях, включая возросшую миграцию населения, снятие административных и принудительных мер в отношении пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем, и низкой выявляемости контактов. Помимо выше перечисленных изменений, необходимо дополнительно отметить эпидемиологически негативные тенденции нозологической структуры сифилиса. В Красноярском крае заболеваемость поздними формами за период 2003–2018 гг. увеличилась в 3,3 раза (с 0,7 до 2,2 на 100 тыс. населения), сифилис с поражением нервной системы возрос в 3.5 раза, а поздний скрытый диагностирован в 3,3 раза чаще.

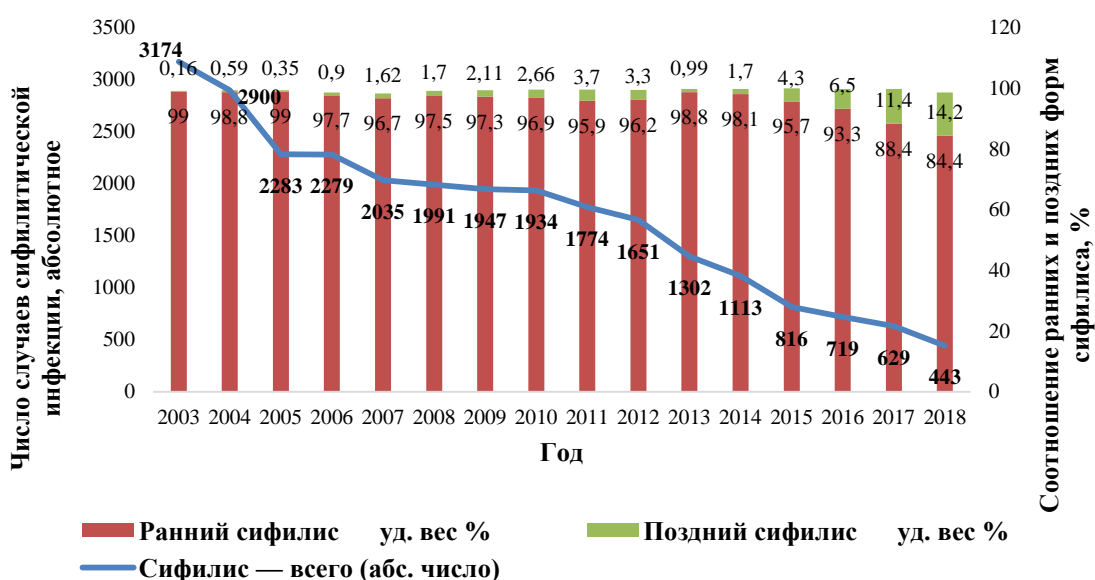


Рисунок 2 - Число случаев и соотношение ранних и поздних форм сифилитической инфекции в Красноярском крае за период 2003–2018 гг.

В структуре больных сифилисом доля беременных женщин превышает 10%. Абсолютное число беременных женщин с впервые выявленным сифилисом значительно сокращается, за 2018 г. установлено 50 случаев сифилитической инфекции среди беременных, против 214 женщин в 2006 г. в соответствии с рисунком 3. Наряду с этим выявляемость сифилитической инфекции за анализируемый период сместилась в сторону более поздней диагностики (вторая половина беременности), доля женщин с диагностированным сифилисом во второй половине беременности составила 44% (наибольшие значения за

последние 15 лет). Среди клинических форм сифилиса у беременных превалирует ранний скрытый сифилис – 50.5%.

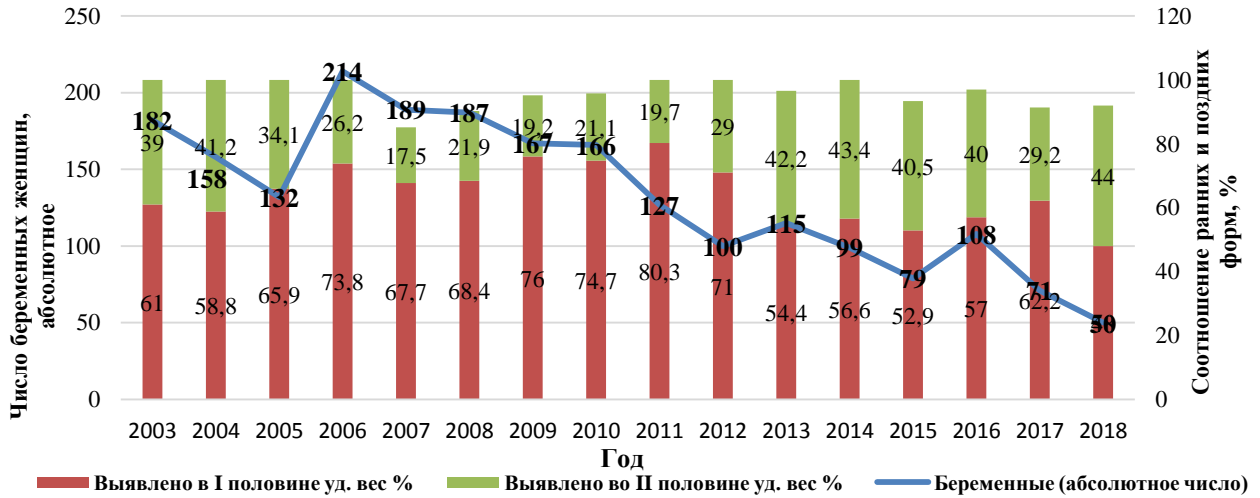


Рисунок 3 - Число беременных с сифилитической инфекцией и соотношение выявленных случаев на разных сроках беременности за период 2003–2018 гг. в Красноярском крае

Показатель заболеваемости врожденным сифилисом в Красноярском крае в 2018 г. по сравнению с 2003 г. также значительно уменьшился (в 2,1 раза), однако, среднее значение краевого показателя заболеваемости врожденным сифилисом в 1,3 и 1,7 раза превышает данные по РФ и СФО соответственно рисунку 4.

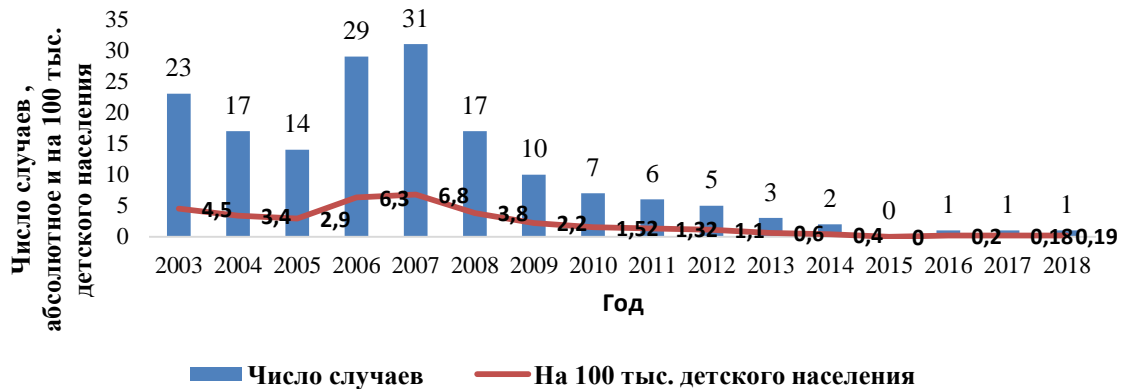


Рисунок 4 - Заболеваемость врожденным сифилисом в Красноярском крае за период 2003–2018 гг. на 100 тыс. детского населения

Таким образом, особенностями сифилитической инфекции за анализируемый период 2003–2018 гг. в Красноярском крае являются снижение с 3174 до 443 случаев за год, показатель заболеваемости сократился с 106 до 15,4 на

100 тыс. населения, характеризуется более низкими величинами по сравнению с СФО за последние 6 лет, но превышает аналогичные значения в РФ. Отмечено увеличение доли поздних форм сифилиса (от 0,16% в 2003 г. до 14,2% в 2018 г.), при этом удельный вес ранних форм заболевания снижается (от 98% в 2003 г. до 84% в 2018 г.). Регистрируется сокращение абсолютного числа беременных женщин с впервые выявленным сифилисом, однако, в структуре больных сифилисом доля беременных женщин с указанной инфекцией превышает 10%, а случаи диагностики рассматриваемой патологии приходится на более поздние сроки гестации (вторая половина беременности). Динамика заболеваемости врожденным сифилисом характеризуется устойчивым снижением показателя за рассматриваемый период 2003–2018 гг. (от 3,8 на 100 тыс. до 0,19 на 100 тыс. соответственно), но сохраняет более высокие значения в сравнении с данными РФ и СФО.

На втором этапе исследования изучались данные искусственных абортов женщин, больных или болевших сифилисом, с учетом формы заболевания, а также особенности ультразвукового исследования эмбриона в первом триместре беременности и патоморфологическим изменением плодного яйца при сифилитической инфекции.

Для уточнения вклада сифилитической инфекции в формирование нарушений развития эмбриона (давность и особенности течения заболевания) сформированы следующие группы женщин:

- женщины, у которых сифилис диагностирован впервые (на момент обращения по поводу искусственного прерывания беременности)
- женщины, имеющие в анамнезе указания на перенесенную сифилитическую инфекцию (давность выявления заболевания не более 5 лет) с положительными серологическими реакциями на сифилис
- женщины, имеющие в анамнезе указания на перенесенную сифилитическую инфекцию (давность выявления заболевания не более 5 лет) с отрицательными серологическими реакциями на сифилис на момент

обращения

По данным ультразвукового исследования эмбриона на сроке гестации 7-9 недель определялись следующие параметры: толщина воротникового пространства, копчико-теменной размер, диаметр желточного мешочка. Анализируемые показатели при межгрупповом сравнении существенно не различались.

Морфологическое исследование ранних аборт при сифилитической инфекции у женщин обнаружило патологические изменения плодного яйца с выявленными воспалительными изменениями в децидуальной ткани (фибриноидный некроз, лейко-лимфоцитарная инфильтрация) и париетальном эндометрии (очаги некроза и кровоизлияния), что указывает на высокий риск реализации врожденного сифилиса у эмбриона уже в первые недели гестации (Таблица 1).

Таблица 1 – Морфологическое исследование ранних аборт

Группы женщин	n абс (%)	Децидуальная ткань абс (%)		Париетальный эндометрий абс (%)	
		наличие фибриноидного некроза	лейко - лимфоцитарная инфильтрация	очаги некроза	кровоизлияния
1 группа	124 (100)	34 (27,4) ***	72 (58,1) ***	18 (14,5) ***	24 (19,4) ***
2 группа	111 (100)	12 (10,8)	51 (45,9) *	13 (11,7) *	17 (15,3) ***
3 группа	112 (100)	14 (12,5)	48 (42,9) *	8 (7,1)	11 (9,8) *
4 группа	120 (100)	8 (6,7)	36 (30,0)	2 (1,7)	3 (2,5)
Критерий χ^2		$p_1 - p_4 = 0,0001$	$p_1 - p_4 = 0,0001$ $p_2 - p_4 = 0,0125$ $p_3 - p_4 = 0,0417$	$p_1 - p_4 = 0,0003$ $p_2 - p_4 = 0,0020$	$p_1 - p_4 = 0,0001$ $p_2 - p_4 = 0,0005$ $p_3 - p_4 = 0,0193$
Примечание: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ достоверность различий указана по отношению к 4 группе Обозначения: n – численность обследованных групп; абс. – абсолютное значение; % - процент					

Представленные выше результаты указывают на отсутствие патологических маркеров на ранних сроках беременности при ультразвуковом исследовании при сифилитической инфекции, но свидетельствуют о микроструктурных

морфологических изменениях у эмбриона с риском реализации врожденного сифилиса уже в первые недели гестации, что подтверждается наличием очагов некроза и лейко-лимфоцитарных инфильтраций, а также задержкой развития хориона.

Третий этап данного исследования включал изучение особенностей течения беременности и родов у женщин, больных или болевших сифилитической инфекцией, а также анамнез, серологический профиль, УЗИ-скрининг и патоморфологическое изучение плацент, а также анализ состояния новорожденных с оценкой физического и нервно-психического развития в раннем неонатальном периоде от этих женщин.

Основная выборка включила 647 беременных женщин, которые поступали для родоразрешения в родильные дома города Красноярск за анализируемый период 2003–2018 годы.

В соответствии с поставленной задачей данного этапа сформированы три группы женщин с сифилитической инфекцией. В основу формирования групп положены давность выявления заболевания и результаты комплекса серологических реакций во время настоящей беременности.

Результаты анализа показали, что использованный нозологический подход в рассматриваемых группах женщин обнаружил некоторые особенности сифилитической инфекции: преобладание вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек (76,3%) и значительный удельный вес раннего скрытого сифилиса (23,7%). При верификации сифилитической инфекции результаты указывают на позднюю диагностику рассматриваемой патологии, существенный процент скрытых форм текущей инфекции, что свидетельствует об отсутствии настороженности и низкой информированности населения в отношении трансмиссивных заболеваний, передаваемых половым путем (отсутствие указаний на первичные формы сифилитической инфекции).

Анализ данных медицинской документации (учетная форма 096\у) 647 обследованных с доказанной сифилитической инфекцией показал преобладание женщин со средним и средним специальным образованием.

Проведен анализ распределения женщин в рассматриваемых группах по семейному положению и роду занятий. При сравнении групп незарегистрированный брак преобладал по сравнению с контролем, без статистических различий между группами, в первой группе – 63,4% , во второй – 71,6%, третьей – 63,7% и 58,0% в контроле. Одинокие женщины составили от 9% до 14,7% от численности в целевых группах без статистических различий.

При оценке рода занятий исследуемых групп преобладали служащие и рабочие с одинаковой частотой (29,0% – 33,2% – 36,3% и 33,0% – 26,5% – 30,2% соответственно).

Возраст начала половой жизни до 18 лет отмечен у каждой 5 – 6 женщины (12,0%–17,4%) без существенных различий в группах. Данная беременность была повторной в 56-70% случаев, при этом у женщин первой, второй и третьей групп отмечено наличие хронической соматической патологии более чем в половине случаев.

Акушерский анамнез (самопроизвольные выкидыши, медицинские аборт) отличался большей отягощенностью в первой группе. Гинекологические заболевания (воспалительные заболевания мочеполовых органов) регистрировались с одинаковой частотой у женщин обследованных групп без статистических различий с контролем. Инфекционные заболевания, значимые для течения беременности и развития плода (ВГВ, ВГС, ВИЧ), отмечены статистически чаще в первой группе в сравнении с контролем ($p_1-p_4 = 0,0498$).

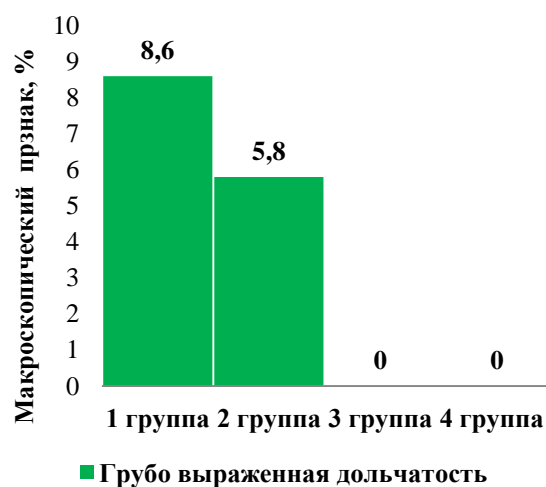
Все исследования беременных женщин выполнялись согласно протоколу на основании Приказа Минздрава России от 28.12.2000 №457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей» и Приказа от 1 ноября 2012 года № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изменениями на 12 января 2016 года) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

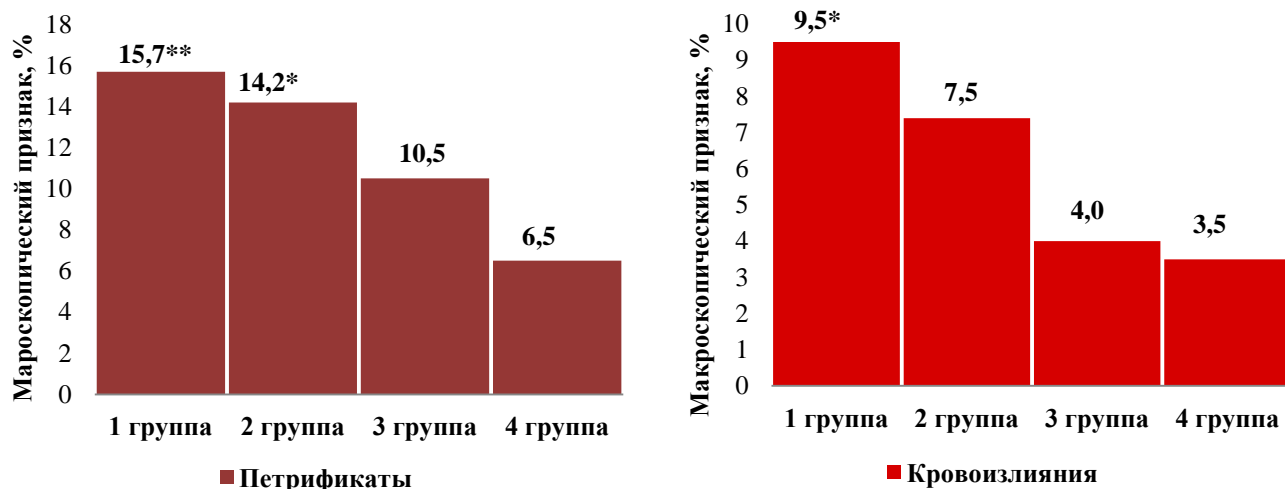
При проведении УЗИ плода: в первом триместре выявлена замедленная редукция желточного мешка (в 7,5%), что относится к прогностически неблагоприятным эхографическим отклонениям в развитии плода, во втором триместре беременности диагностирован синдром задержки роста плода в первой и второй группах (в 7,4% и 9,5% соответственно), в третьем триместре беременности к УЗИ особенностям первой группы женщин отнесено статистически значимое преобладание случаев маловодия.

Во всех группах наблюдения проанализировано течение интранатального периода. Общая частота осложнений в родах у женщин первой группы статистически значимо превысила контрольные значения и составила – 31,7% ($p_1-p_4=0,0001$); во второй группе – 26,5% ($p_2-p_4=0,0062$); третьей группе - 19,8%. Дородовое и раннее отхождение околоплодных вод регистрировалось с примерно одинаковой частотой и отмечено у 18,4% у женщин первой группы, у 13,6% – во второй группе и у 12,3% – в третьей группе, против 11,9% в контроле. В рассматриваемых группах женщин с сифилитической инфекцией имелась тенденция к увеличению случаев аномалий сократительной деятельности матки. В структуре других осложнений основное место принадлежит изменению околоплодных вод, которые имели мекониальный характер у 25,0% женщин 1 группы ($p_1-p_4 = 0,0018$), у 18,8% во 2 группе и у 15,1% в 3 группе, против 11,9% в контроле. Важно, что преждевременные роды и экстренное кесарево сечение в связи с нарастающей гипоксией плода регистрировались в два раза чаще в группах женщин, переболевших или больных сифилисом.

Наиболее вероятными причинами неблагоприятного течения беременности и родов при сифилитической инфекции следует считать как свойства возбудителя (спирохета, обладая фосфолипазами, проникает в околоплодные воды, размножается и запускает синтез тканевых простагландинов F_2 и E, что приводит к провокации преждевременной родовой деятельности), так и воспалительные изменения последа (Стрижаков А. Н и др., 2019, Adam S. et al, 2017., Sotiriadis A et al, 2019).

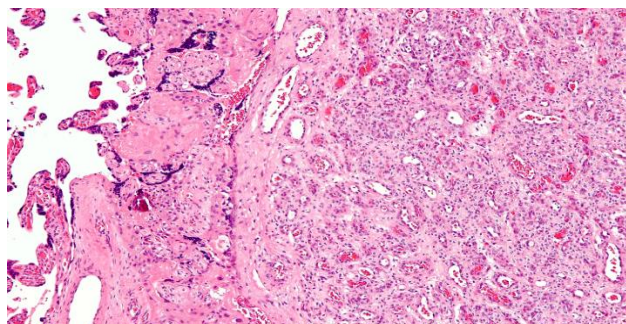
Представленные данные о патологическом течении гестационного периода и родов, случаи преждевременных родов и экстренное кесарево сечение рассмотрены с позиции причастности изменений последа к выявленным нарушениям, т.е. изучены морфологические особенности последа при сифилитической инфекции с анализом морфологической зрелости плаценты и оценкой воспалительных изменений. Известно, что при сифилитическом процессе в плаценте возникают как специфические, так и неспецифические изменения, характер которых зависит от времени заражения и стадии сифилиса у беременной, с развитием хронической плацентарной недостаточности, приводящей к осложнениям беременности, родов, патологии плода и новорожденного. В настоящем исследовании проведен макроскопический анализ (оценка массы, характер дольчатости, присутствие дистрофических изменений – петрификаты на материнской поверхности, а также наличие признаков нарушения кровообращения – кровоизлияния на плодовой поверхности плаценты) в соответствии с рисунком 5 и микроскопическое изучение плаценты с учетом характера воспалительных изменений последа в целом и патоморфологических особенностей основных составляющих последа (амнион, хорион и плацента) с выявлением наиболее значимых гистологических особенностей в соответствии с рисунком 6.



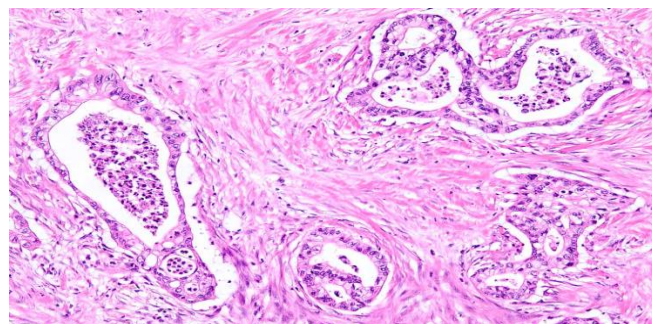


Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ достоверность различий указана по отношению к 4 группе

Рисунок 5 – Макроскопическая картина патологических изменений последа



А – амнионит с лимфоцитарной инфильтрацией



Б – воспалительная инфильтрация хориальной пластинки

Рисунок 6 – Гистологическая картина амнионита с лимфоцитарной инфильтрацией и воспалительная инфильтрация хориальной пластинки

Наряду с этим в работе рассмотрены варианты морфологического строения плацент в соответствии с формами плацентарной недостаточности (фетоплацентарной, маточно-плацентарной и плацентарной), позволяющими предполагать сроки и механизмы повреждения плаценты.

Исследование показало, что наиболее частыми гистологическими изменениями были проявления, соответствующие маточно-плацентарной форме плацентарной недостаточности (далее – ПН): в первой группе – 42,4% ($p_1-p_4=0,0001$), во второй группе – 25,8% ($p_2-p_4=0,0119$) и в третьей – 22,0%, против 15,5% в контроле. Основой данных изменений считается нарушение маточно-

плацентарного кровотока, обусловленное недостаточной инвазией цитотрофобластом миометральных сегментов спиральных артерий, с последующим уменьшением объема материнской крови и облитерацией спиральных артерий плацентарного ложа матки, гипоксией и гибелью микроворсин эпителия (наиболее вероятные сроки развития данной формы ПН – 16–18 недели гестации). Полученные нами результаты совпадают с данными о позднем начале (после 20 недели беременности) специфической терапии более чем у 80% женщин первой группы, когда повреждающие факторы (инфекционный патоген и воспалительные медиаторы) уже оказали воздействие на плаценту и спровоцировали вышеуказанные патологические морфологические изменения с последующим развитием плацентарной недостаточности.

Выявленные особенности плаценты в определенной степени объясняют как неблагоприятное течение беременности, так и патологию родов (нарушение биомеханизма родов) в рассматриваемых группах.

Изучены клиничко-anamнестические особенности раннего неонатального периода, неврологический статус, показатели физического развития (масса и длина тела с учетом гестационного возраста) детей от женщин, больных или болевших сифилитической инфекцией, на этапе неонатальной адаптации.

Результатами исследования установлено, что перинатальные потери имели место только в первой группе и составили 2 случая. В остальных группах смертельных исходов в неонатальный период не наблюдалось.

При анализе течения раннего неонатального периода установлены выраженные нарушения адаптационных процессов в раннем неонатальном периоде у детей от женщин с сифилитической инфекцией, проявляющиеся в более низкой оценке по шкале Апгар, задержке внутриутробного развития, патологии центральной нервной системы, функциональными нарушениями с гипербилирубинемией.

На четвертом этапе данного исследования для изучения клинических, лабораторных и функциональных особенностей раннего врожденного сифилиса в первые месяцы жизни обследовано 397 детей, рожденных женщинами, в анамнезе

которых документирована сифилитическая инфекция.

При оценке исходов беременности установлена частота выявления раннего врожденного сифилиса в рассматриваемых группах. У детей от женщин с сифилисом, выявленным во время данной беременности, РВС диагностирован в 68,8% случаев, при этом из 154 случаев у 78 новорожденных сифилис сопровождался клиническими проявлениями (РВС с симптомами), у 76 детей клинические симптомы РВС отсутствовали (РВС скрытый).

Диагностика рассматриваемой патологии выполнялась в соответствии с Приказом от 30.06.2001 г. № 291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем» и «Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных сифилисом» (Москва, 2015), диагноз раннего врожденного сифилиса устанавливался на основании анамнеза матери, клинических проявлений, данных рентгенологического исследования и результатов серологических реакций (РМП/РПР, ИФА, РПГА в 1 сутки жизни и с динамикой титра антител на 6–8 сутки).

Полученные результаты позволили сформировать 3 группы детей, которые анализировались в настоящем исследовании:

- Группа 1 – 114 новорожденных с ранним врожденным сифилисом (РВС) с симптомами;
- Группа 2 – 117 больных с ранним врожденным сифилисом скрытым;
- Группа 3 – 166 новорожденных, имеющих специфические трепонемные антитела как следствие трансплацентарного переноса.

В контрольную группу вошли 150 детей II группы здоровья в раннем неонатальном периоде (первых 7 суток жизни) от матерей без сифилитической инфекции.

Известно, что ведущими диагностическими критериями любой внутриутробной инфекцией являются:

1. Клиническое обследование с уточнением характера поражения органов и систем.

2. Оценка специфического иммунного ответа организма.
3. Обнаружение антигена, причастного к инфекции.

Указанный принцип использован для уточнения клинико - лабораторных и функциональных особенностей течения раннего врожденного сифилиса.

На основании наших наблюдений у 114 детей с подтвержденным ранним врожденным сифилисом (РВС) и с клиническими проявлениями установлена значительная частота выявляемости остеохондрита и ринита, развитие пневмонии и менингоэнцефалита (с высоким риском неблагоприятного прогноза и летального исхода), изменения периферической крови при РВС на 6–8 сутки жизни (снижение эритроцитов, гемоглобина и нарастание лимфоцитов).

Серологическое исследование с проведением РМП, РПГА и ИФА с определением титров IgM и IgG проводилось в 1 сутки жизни до начала антибактериальной терапии и параллельно с исследованием материнской крови.

Положительные результаты РМП (титр у ребенка минимум в два раза больше материнского) с указанными антигенами получены в первой группе в 63,2% случаев, во второй – в 56,4%, в третьей – в 67,6% случаев. При РПГА (титр у ребенка минимум в два раза больше материнского) агглютинация регистрировалась у 64,9% обследованных детей из первой группы, у 71,8% новорожденных во второй группе и у 72,8% в третьей. В контрольной группе все результаты были отрицательными. Указание на позитивность РМП и РПГА в третьей группе обследованных не может служить абсолютным подтверждением внутриутробной инфекции, т.к. является результатом вовлечения в реакцию материнских антител IgG, прошедших плацентарный барьер (титры у новорожденного были ниже материнских). Результаты рассмотренных неспецифических серологических тестов указывают на недостаточную информативность РМП и РПГА в диагностике РВС.

Оценка специфического гуморального иммунного ответа показала следующее: в первой группе детей с РВС значимый титр IgM отмечен в 82,4% случаев, IgG – 83,3%; во второй группе при скрытом РВС – IgM - 86,3%, IgG – 84,6%; в группе детей с трансплацентарным переносом антител положительный

результат IgM выявлен у 1,8% и IgG – у 73,5% новорожденных (при последующем обследовании диагноз РВС исключен).

При динамическом серологическом исследовании с проведением РМП, РПГА получены следующие результаты: положительные результаты РМП (титр ребенка минимум в два раза больше предыдущего) с указанными антигенами получены в первой группе у 56,1% обследованных, во второй группе – у 52,9%, в третьей – у 56,6% детей; результаты РПГА (титр у ребенка минимум в два раза больше предыдущего) агглютинация регистрировалась в первой группе в 60,5% случаев, во второй группе – в 73,5% и в третьей – в 74,7% наблюдений. Указание на позитивность РМП и РПГА в третьей группе обследованных может служить абсолютным подтверждением вовлечения в реакцию материнских антител IgG, прошедших плацентарный барьер, так как титры новорожденных были ниже материнских, а в динамике не нарастали. Результаты рассмотренных неспецифических серологических тестов подтверждают недостаточную информативность РМП и РПГА в диагностике РВС.

Динамика титров IgM и IgG методом ИФА (в первые сутки и на 6–8 дни жизни) показала следующее: в первой группе детей с РВС значимый титр IgM отмечен в 61,5% случаев, IgG – 89,4%; во второй группе при скрытом РВС – IgM – 78,7%, IgG – 87,4%; в группе детей с трансплацентарным переносом антител положительный результат IgM не выявлен, IgG – у 73,5%. Возможными причинами отсутствия IgM у части детей первой и второй групп можно считать завершение ранней фазы иммунного ответа при внутриутробной манифестации инфекции.

В ходе исследования изучены 547 образцов крови с выявлением ДНК *Treponema pallidum* методом ПЦР. Установлено, что в первой группе из 114 образцов крови больных РВС с симптомами методом ПЦР ДНК *Treponema pallidum* обнаружена в 89,7% случаев; во второй группе из 117 образцов пациентов с РВС скрытым ДНК *Treponema pallidum* выявлена в 93,8,0% наблюдений; у всех детей с трансплацентарным переносом антител и контрольной группы получен отрицательный результат.

Наряду с оценкой каждого из рекомендуемых диагностических тестов, нами рассмотрены и сопоставлены результаты комплекса серологических проб для обсуждения вопроса о возможной оптимальной комбинации современных методов обследования. Сопоставление полученных результатов серологических реакций подтверждает диагностическую значимость комбинации нетрепонемных (РМП) и трепонемных (РПГА и ИФА IgM и IgG), но при этом наиболее высокая диагностическая значимость отмечается при комбинации прямых и непрямых методов диагностики, что определяет необходимость внедрения новых диагностических моделей, направленных на оптимизацию лабораторных исследований детей, рожденных женщинами с отягощенным анамнезом по сифилитической инфекции.

В первой группе при РВС с симптомами сочетание положительного результата с ДНК *Treponema pallidum* и IgM обнаружено в 82,5% проб. Позитивный результат на ДНК *Treponema pallidum* в отсутствие IgM выявлен у 7,9% обследованных. Отрицательный анализ на антиген при наличии IgM зарегистрирован в 0,8%. Ни в одном случае не установлено совпадение отрицательных результатов (Таблица 2).

Таблица 2 – Сопоставление положительных результатов серологических методов диагностики в первые сутки жизни абс (%)

Группы детей	n абс (%)	РМП, РПГА, ИФА (IgM и IgG)	РМП, РПГА, ИФА (IgG)	ПЦР «+» и IgM «+»
1 группа	114 (100)	75 (65,8)	75 (65,8)	94 (82,5)
2 группа	117 (100)	60 (51,3)	60 (51,3)	106 (90,6)
3 группа	166 (100)	112 (67,5)	112 (67,5)	3 (1,8)
4 группа	150 (100)	-	-	-
Обозначения: n - численность обследованных групп; абс. – абс.значение; % - процент				

Расхождение результатов рассмотренных выше лабораторных исследований, а также предположение о ложноположительных и ложноотрицательных результатах явилось основанием к оценке диагностической специфичности и чувствительности метода ПЦР. Установлено, что диагностическая чувствительность ПЦР (процент положительных результатов у лиц с данной

инфекцией) составила 91,4%; специфичность (процент отрицательных результатов у здоровых людей) – 100%.

Диагностика сифилитической инфекции у новорожденных с выявлением антигена ДНК *Treponema pallidum* является высокоинформативной, а метод ПЦР не обнаружил ложноположительных результатов (диагностическая специфичность – 100%) и показал низкий процент ложноотрицательных результатов (диагностическая чувствительность – 91,4%)

Результаты проведенного обследования детей с РВС и при подозрении на рассматриваемую патологию показали необходимость оптимизации и повышения диагностической значимости лабораторного обследования детей, родившихся от матерей с сифилитической инфекцией, которое наряду с РПГА и ИФА (определение специфических IgM и IgG) в первые сутки жизни должно включать определение ДНК *Treponema pallidum* методом ПЦР.

Наряду с лабораторной диагностикой изучен скрининговый метод выявления патологического процесса головного мозга – нейросонография, которая дает возможность оценить структуру, установить локализацию и характер повреждения центральной нервной системы.

В связи с поставленной задачей в рассмотренных выше четырех группах новорожденных проведены сопоставления между основными клиническими неврологическими проявлениями и результатами нейросонографии.

Изменения в неврологическом статусе выявлены во всех группах обследованных новорожденных; при этом у детей с РВС с симптомами – 45,6% наблюдений ($p_{1-p_4}=0,0001$) и РВС скрытый – 37,6% ($p_{2-p_4}=0,0001$) имели патологию ЦНС в неонатальном периоде. Патологическая симптоматика в неврологическом статусе выявлена у новорожденных, имеющих специфические трепонемные антитела как следствие трансплацентарного переноса в 16,3% обследованных и в 12,0% в контроле.

На 6–8 сутки жизни рассматривались следующие параметры нейросонографического исследования – структура мозговой ткани, желудочков, наличие паренхиматозных и внутрижелудочковых образований, состояние

мозгового кровотока с измерением скоростных и спектральных параметров передней мозговой артерии и вены Галена. Обнаруженные нейросонографические изменения, сопутствующие сифилитической инфекции в неонатальном периоде, характеризуются увеличением размеров желудочков, высокой частотой субэпендимальных псевдокист, деформацией сосудистых сплетений и наличием тромбов в желудочках и, как следствие, нарушением церебрального кровотока.

Указанные проявления могут быть следствием усиления кровоснабжения в «зоне интереса», компенсаторной реакцией после перенесенной гипоксии и объясняются высокой потребностью пораженной области в кислороде и питательных веществах для восстановительных процессов.

Диагностика структурных и функциональных нарушений печени и селезенки при раннем врожденном сифилисе представляет значительные клинические трудности. В связи с этим использование современных скрининговых методов диагностики – ультразвуковое исследование с цветным доплеровским картированием позволяет своевременно выявить изменения этих органов (даже в отсутствии клинических проявлений заболевания).

В рассмотренных выше четырех группах новорожденных методом УЗИ с ЦДК изучены размеры и структура печени и селезенки, а также состояние porto-печеночного кровотока. Сонографическими признаками вовлечения печени и селезенки в инфекционный процесс при раннем врожденном сифилисе являются увеличенные размеры этих органов, а также структурные изменения в печени (только при РВС с симптомами) и особенности гемодинамики в виде усиления кровотока за счет повышения абсолютных значений линейных скоростей (максимальной систолической и минимальной диастолической) при сниженном индексе сопротивления. Сочетанность поражения печени и селезенки объясняется тесной связью этих органов, общностью их иннервации и путей лимфоотока. Эхоструктура ткани печени характеризовалась наличием изменений по паренхиматозному гомогенному типу, при котором отмечалась эхографическая картина однородности печени с умеренно-пониженной эхогенностью. У детей с

ранним врожденным сифилисом с симптомами в 20% наблюдениях выявлялись диффузные гетерогенные структурные изменения печени.

На пятом этапе предложена современная модель организации медицинской помощи детям, родившимся от женщин с сифилитической инфекцией, на примере Красноярского края на основе комплекса мероприятий с учетом дифференцированного подхода с оптимизацией серологической диагностики и лечебной тактики на этапах родильного дома, отделения патологии новорожденных и\или недоношенных детей (отделение реанимации или интенсивной терапии) и диспансерного наблюдения в условиях амбулаторного звена. Предложенная схема 1 имеет многофункциональный характер и включает четыре модуля: информационный, медицинский, организационный и технологический.

Схема 1 – Современная модель организации медицинской помощи детям, рожденными женщинами с сифилитической инфекцией, на примере Красноярского края

Информационный модуль	Медицинский модуль	Технологический модуль
<p>Оценка эпидемиологической ситуации по сифилитической инфекции в Красноярском крае.</p> <p>Сбор и анализ данных по антенатальным особенностям развития плода у женщин с различными формами сифилитической инфекции.</p>	<p>I. Тактика обследования и ведения ребенка, родившегося от матери, больной или болевшей сифилисом, на этапе родильного дома.</p> <p>II А. Тактика оказания медицинской помощи ребенку с ранним врожденным сифилисом на этапе отделения патологии новорожденных и\или недоношенных детей (отделение реанимации или интенсивной терапии).</p> <p>II В. Тактика обследования и ведения новорожденного, родившегося без проявлений сифилиса от нелеченной либо неадекватно леченной во время беременности матери.</p>	<p>Предложения квалификационных признаков по повышению эффективности мероприятий на основных этапах оказания медицинской помощи детям от матерей с сифилитической инфекцией за счет оптимизации лабораторной и инструментальной диагностики.</p>

Продолжение схемы 1

Изучение перинатальных последствий врожденной сифилитической инфекции на основе регламентирующих документов.	III. Тактика обследования и ведения ребенка, родившегося от больной или болевшей женщины, на амбулаторно - поликлиническом этапе.	
--	---	--

Организационный модуль

Принятие управленческих решений по оптимизации модели организации медицинской помощи детям, родившимся от женщин с сифилитической инфекцией, на примере Красноярского края (дифференцированный подход и выбор диагностической и лечебной тактики на этапе родильного дома, оптимизация серологической диагностики и диспансерного наблюдения в условиях амбулаторного звена).

I этап. Родильный дом

Исполнение «Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных сифилисом» (Москва, 2015) и Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

Рекомендации из предлагаемой модели оказания медицинской помощи (информационный модуль):

Обеспечить наличие информации в учетной форме 113/у-20 «Обменная карта беременной, роженицы и родильницы» из кожно-венерологического диспансера (КВД) о женщине больной или болевшей сифилитической инфекцией с указанием:

- формы и давности сифилитической инфекции;
- результатов серологического обследования во время данной беременности;
- объем проводимой специфической и профилактической терапии.

Рекомендации из предлагаемой модели оказания медицинской помощи (технологический модуль):

- актуализировать требования по забору биологического материала у новорожденного ребенка: серологическое исследование крови проводить из локтевой вены в первые три часа жизни в количественном варианте до начала антибактериальной терапии и параллельно с исследованием крови матери;
- оптимизировать лабораторную диагностику с определением титра специфических антител и назначением прямого метода обнаружения *Treponema pallidum* (полимеразная цепная реакция) в случаях использования только двух непрямых трепонемных серологических тестов (РПГА и ИФА - IgM и IgG) (РМП не

показала высокую диагностическую значимость в настоящем исследовании).

II А этап. Отделение патологии новорожденных и\или недоношенных детей с РВС (в т.ч. отделение реанимации или интенсивной терапии)

Клиническое и лабораторное обследование в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных сифилисом» (Москва, 2015) и Приказом от 10 мая 2017 года № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» 3.1.24. Критерии качества специализированной медицинской помощи детям при врожденном сифилисе (код по МКБ-10: А50).

Рекомендации из предлагаемой модели оказания медицинской помощи (медицинский модуль с обследованием новорожденного):

- для подтверждения диагноза проводить определение антител к *Treponema pallidum* на 6–8 сутки жизни в крови новорожденного методом ИФА с определением IgM и IgG (непрямой трепонемный тест), для оценки динамики титра антител в сравнении с данными первичного обследования, выполненного в 1 сутки жизни;
- предлагается доплеровское картирование сосудов печени и селезенки с измерением скоростных показателей в воротной и селезеночных венах, общей печеночных и селезеночной артериях (V_{max} – максимальная систолическая скорость; V_{min} – минимальная диастолическая скорость; V_{mean} (TAMX) – средняя скорость кровотока за один сердечный цикл; Ri – индекс резистентности; Pi – пульсаторный индекс);
- нейросонография для раннего выявления структурных изменений головного мозга.

II В этап. Отделение патологии новорожденных и\или недоношенных детей с подозрением РВС (новорожденные, родившиеся без проявлений сифилиса от женщин, не получавших лечение, либо неадекватно леченных во время беременности).

Рекомендации из предлагаемой модели оказания медицинской помощи (медицинский модуль с обследованием новорожденного):

- провести определение антител на 6–8 сутки жизни новорожденного ребенка к *Treponema pallidum* с использованием ИФА с определением IgM и IgG в крови (при установлении диагноза использованы непрямые трепонемные тесты), но с учетом динамики титра антител в сравнении с родильным домом (1 сутки жизни);
- если по результатам исследования сравнительный титр антитрепонемных антител

IgG у ребенка ниже значений, полученных в первые сутки жизни, а также не превышает титр специфических IgG у матери, то при отсутствии IgM к *Treponema pallidum* и клинических проявлений врожденной сифилитической инфекции правомерно обсуждать отсутствие РВС и интерпретировать результат как трансплацентарный перенос антител от матери к ребенку в период внутриутробного развития;

- индивидуально решать вопрос о целесообразности проведения инструментальных исследований и консультаций узких специалистов.

III этап. Первичная медико-санитарная помощь (детская поликлиника).	
Дети, родившиеся от серопозитивных матерей, но не болевшие врожденным сифилисом, вне зависимости от того, получали или нет профилактическое лечение	Дети с ранним врожденным сифилисом
<p>Диспансерное наблюдение 1 год: Диспансерное наблюдение 1 год:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Серологический контроль: РМП, РПГА, ИФА (IgG) с титром в 3 месяца, при сохранении специфических антител: серологический контроль: РМП, РПГА, ИФА (IgG) с титром 6-, 9- и 12-месячном возрасте. 2. Снятие с диспансерного учета в 12 месяцев. 	<p>Диспансерное наблюдение 3 года: На основании «Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных сифилисом» (Москва, 2015) диспансеризация детям с ранним врожденным сифилисом осуществляется в течение трех лет и включает:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ осмотр педиатра, невролога, окулиста и оториноларинголога в 3 месяца и 12 месяцев; ▪ серологический контроль: на первом году жизни - РМП, РПГА, ИФА (IgG) с титром каждые три месяца (3, 6, 9 и 12); на втором и третьем годах - раз в 6 месяцев (18, 24, 30 и 36); ▪ снятие с диспансерного учета в 3 года. <p>Дети, получающие специфическое лечение по поводу сифилиса, могут посещать детское учреждение после исчезновения клинических проявлений и завершения курса специфического</p>

	лечения.
<p style="text-align: center;">Рекомендации из предлагаемой модели оказания медицинской помощи (организационный модуль):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ при отрицательных серологических тестах и отсутствии клинических симптомов заболевания, проводить определение специфических антител методами РМП, РПГА, ИФА (IgG) только в 12 месяцев; ▪ осмотры невролога, окулиста и оториноларинголога должны выполняться в декретированные сроки в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 года 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних (с изменениями на 13 июня 2019 года) или по показаниям. 	

В целом выполненное исследование, посвященное комплексной оценке мероприятий по диагностике, лечению и профилактике раннего врожденного сифилиса на основе анамнестических сведений, данных морфологических, клинико-иммунологических и функциональных методов исследования, позволило проанализировать динамику заболеваемости и структуру различных форм сифилиса у женщин репродуктивного возраста и детей в Красноярском крае за период 2003–2018 годы на территории края, уточнить влияние сифилитической инфекции на развитие эмбриона и представить данные гистологических изменений ранних абортусов от женщин, больных или болевших сифилисом, для выявления возможных проявлений внутриутробного инфицирования на этапе эмбриогенеза, выявить особенности течения беременности и родов у женщин с различной давностью заболевания и серологическим профилем на основании клинико-анамнестических данных и прогностической значимости пренатального скрининга (эхографические отклонения в развитии плода и плаценты), изучить

гистологические особенности последа и уточнить наиболее вероятные морфологические варианты плацентарной недостаточности при сифилитической инфекции у женщин с различными формами заболевания и результаты комплекса серологических реакций, обозначить наиболее часто встречаемые неспецифические и специфические проявления раннего врожденного сифилиса в неонатальном периоде на основе современных клинико-лабораторных и сонографических исследований, проанализировать информативность трепонемных и нетрепонемных серологических реакций, применяемых для диагностики сифилитической инфекции у детей в раннем неонатальном периоде, а также предложить современную модель организации медицинской помощи детям, рожденными женщинами с сифилитической инфекцией, на основе дифференцированного подхода с выбором диагностической и лечебной тактики на этапе родильного дома, второго этапа выхаживания в стационаре и диспансерного наблюдения в амбулаторных условиях (на примере Красноярского края).

ВЫВОДЫ

1. На основе анализа заболеваемости сифилисом в Красноярском крае, особенностей течения сифилитической инфекции у женщин, влияния рассматриваемой инфекции на эмбриогенез (морфологическое исследование искусственных абортов), течение беременности и исходы родов (включая изменения плаценты), а также с учетом клинико-диагностических особенностей раннего врожденного сифилиса представлена комплексная оценка проблемы и предложены мероприятия, направленные на оптимизацию организации помощи женщинам и детям с рассматриваемой патологией.

2. К особенностям сифилитической инфекции в Красноярском крае за период 2003–2018 гг. следует отнести снижение заболеваемости с 106 до 15,4 на 100 тыс. населения (сопоставимо с данными РФ), изменения структуры заболеваемости с увеличением доли поздних форм сифилиса (с 0,16% до 14,2% в 2018 г.) и уменьшением ранних форм заболевания (с 98% до 84%), а также сокращение абсолютного числа беременных женщин с впервые выявленным сифилисом при

общей доле беременных женщин с указанной инфекцией свыше 10% и преобладанием случаев диагностики рассматриваемой патологии в более поздние сроки гестации (вторая половина беременности). Сифилитическая инфекция у детей (возрастная группа от 0 до 14 лет) характеризуется положительной динамикой заболеваемости (уменьшение показателя 6,2 до 0,38 на 100 тыс.), а также устойчивым снижением показателя заболеваемости врожденным сифилисом (от 3,8 до 0,19 на 100 тыс.), но более высокими значениями в сравнении с данными РФ и СФО.

3. Сифилитическая инфекция у женщин на ранних этапах беременности (сроки гестации 6–8 недель) сопровождается признаками нарушенного эмбриогенеза в виде микроструктурных морфологических изменений с наличием очагов некроза и лейко-лимфоцитарных инфильтраций, задержкой развития эмбриона, которые являются ранними проявлениями внутриутробной инфекции с высоким риском реализации врожденного сифилиса в отсутствии специфической терапии.

4. Влияние сифилитической инфекции на течение беременности и родов зависит от формы заболевания, сроков уточнения заболевания и объема специфической терапии: у женщин с диагностированным сифилисом по данным пренатального скрининга доказаны прогностически неблагоприятные эхографические отклонения в развитии плода (замедленная редукция желточного мешка) в первом триместре, синдром задержки роста плода во втором триместре и достоверное преобладание случаев маловодия в третьем триместре беременности; интранатальный период в указанной группе характеризовался значимым возрастанием случаев нарушения сократительной деятельности матки, инфицированных околоплодных вод преждевременных родов и экстренных операций.

5. Характерными патоморфологическими нарушениями последа при сифилитической инфекции у женщин с сифилисом, выявленным во время беременности, являются как макроскопические (изменения дольчатости последа), так и микроскопические нарушения плаценты (изменения стромы ворсин,

лимфоплазмозитарная инфильтрация, облитерация сосудов, васкулит и периваскулярная инфильтрация), при этом преобладающие гистологические признаки патологии соответствуют маточно-плацентарной форме хронической плацентарной недостаточности.

6. У детей, рожденных женщинами с сифилитической инфекцией, наиболее значимыми проявлениями данной внутриутробной инфекции в раннем неонатальном периоде являются задержка внутриутробного развития и высокая частота неспецифических проявлений патологии (низкая оценка по шкале Апгар, гипербилирубинемия, патология центральной нервной системы).

7. В структуре симптомов раннего врожденного сифилиса в неонатальном периоде ведущее место занимают поражения костной ткани (остеохондрит I–II степени), воспаление слизистых оболочек (ринит) и изменения кожи (розеолезная сыпь); специфические клинические проявления сифилиса в виде пневмонии и менингоэнцефалита характерны для тяжелого течения сифилиса с неблагоприятным прогнозом.

8. Традиционные серологические методики, используемые в диагностике раннего врожденного сифилиса в неонатальном периоде имеют недостаточную информативность и значительную частоту ложноотрицательных и ложноположительных результатов; наибольшую диагностическую значимость в верификации раннего врожденного сифилиса у новорожденных занимает редко используемый метод выявления ДНК *Treponema pallidum* (специфичность – 100% и чувствительность – 91,4%).

9. Ультразвуковое исследование является важным дополнительным исследованием по выявлению органной патологии при врожденном сифилисе: нейросонографические изменения, сопутствующие сифилитической инфекции в неонатальном периоде, указывают на высокую частоту структурных изменений ЦНС в виде субэпендимальных кист, тромбов с деформацией сосудистых сплетений и нарушений церебрального кровотока (увеличение максимальной систолической скорости, снижение минимальной диастолической скорости, повышением пульсаторного и резистентного индексов), к сонографическим

особенностям печени и при раннем врожденном сифилисе следует отнести увеличение размеров этих органов, структурные изменения в печени (только при РВС с симптомами) и особенности гемодинамики, характеризующиеся усилением кровотока за счет повышения абсолютного значения линейных скоростей (максимальной систолической и минимальной диастолической) при сниженном индексе сопротивления.

10. Результаты выполненного исследования взяты за основу современной модели организации медицинской помощи детям, рожденным женщинами с сифилитической инфекцией, на примере Красноярского края с дифференцированным подходом к выбору диагностической и лечебной тактики на этапе родильного дома, отделения патологии новорожденных в условиях стационара и детской поликлиники (диспансерное наблюдение)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Основным методом профилактики раннего врожденного сифилиса в Красноярском крае могут быть современные информационные технологии, ориентированные на подростков и женщин репродуктивного возраста для формирования правильного социального поведения, особенно в период планирования и наступления беременности, с разъяснением возможных негативных последствий.

Патологические признаки по данным ультразвукового исследования (замедление редукции желточного мешка в первом триместре, синдром задержки роста плода и маловодие во втором и третьем триместрах у беременных женщин) должны рассматриваться как предикторы неблагополучия плода и определять необходимость дообследования на внутриутробную инфекцию.

Патоморфологическое исследование плаценты, выявляющее изменения стромы ворсин с лимфоплазмочитарной инфильтрацией, облитерацию сосудов, признаки васкулита и периваскулярная инфильтрация, являются важными маркерами раннего врожденного сифилиса и должны быть использованы в качестве важных критериев обоснования диагноза.

Применение двух непрямых трепонемных серологических теста (РПГА и ИФА (IgM и IgG)) с определением титра специфических антител в комбинации с обязательным прямым методом обнаружения бледной трепонемы (полимеразная цепная реакция) позволяет отказаться от малоинформативных непрямых нетрепонемных тестов и оптимизировать лабораторную диагностику раннего врожденного сифилиса.

Ультразвуковое исследование с доплеровским картированием сосудов печени и селезенки, а также нейросонография позволяют своевременно выявить патологические особенности кровотока, органные изменения и структурные нарушения в центральной нервной системе (головной мозг).

Внедрение предложенной современной модели организации медицинской помощи детям, рожденным женщинами с сифилитической инфекцией, на примере Красноярского края, позволит обеспечить дифференцированный подход к выбору диагностической и лечебной тактики на основных этапах наблюдения (перинатальный центр/родильный дом, отделение патологии новорожденных в условиях стационара и детская поликлиника (диспансерное наблюдение)).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ:

1. Матыскина, Н. В. Ранний врожденный сифилис: клинико-лабораторные особенности в неонатальном периоде / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко, В. И. Прохоренков // Детские инфекции. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 43–46.
2. Матыскина, Н. В. Морфологическая характеристика плаценты у беременных женщин с сифилитической инфекцией / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко, В. И. Прохоренков // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 4 (94). – С. 34–38.
3. Матыскина, Н. В. Клинико-лабораторные проявления инфекционного процесса у детей с ранним врожденным сифилисом. / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 1 (60). – С. 25–29.

4. Матыскина, Н. В. Сифилитическая инфекция и патологическое течение беременности, родов и изменения плаценты / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко, В. И. Прохоренков // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 4. – С. 69–75.
5. Матыскина, Н. В. Роль сифилитической инфекции в формировании плацентарной недостаточности / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 3 (62). – С. 36–40.
6. Матыскина, Н. В. Современные возможности диагностики раннего врожденного сифилиса у новорожденных детей / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 51–55.
7. Матыскина, Н. В. Сифилитическая инфекция и плацентарная недостаточность / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко, Л. Д. Зыкова. – DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.041-046 // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 41–46.
8. Матыскина, Н. В. Влияние сифилиса беременных на состояние здоровья новорожденных / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко, Ю. В. Карачева. – DOI: 10.18821/1560-9588-2017-20-3-188-192 // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 188–192.
9. Матыскина, Н. В. Оптимизация диагностики раннего врожденного сифилиса у новорожденных детей / Н. В. Матыскина, И. П. Артюхов, Т. Е. Таранушенко. – DOI: 10.20953/1817-7646-2017-6-16-22 // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12, № 6. – С. 16–22.
10. Матыскина, Н. В. Ранний врожденный сифилис: решенные и нерешенные вопросы диагностики / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко. – DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-2-75-80 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 2. – С. 75–80.
11. Матыскина, Н. В. Роль сифилитической инфекции в развитии плацентарной недостаточности / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко. – DOI: 10.20953/1726-

- 1678-2019-2-83-89 // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 83–89.
12. Матыскина, Н. В. Влияние сифилитической инфекции на рост и развитие плода / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко. – DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.020-028 // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 20–28.
13. Матыскина, Н. В. Социальный анамнез, условия и образ жизни беременных с сифилитической инфекцией / Н. В. Матыскина, И. П. Артюхов, Т. Е. Таранушенко. – DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-3-248-251 // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, № 3. – С. 248–251.
14. Матыскина, Н. В. Особенности нейросонографических показателей при раннем врожденном сифилисе у детей / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко. – DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-42-47 // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 42–47.
15. Динамика заболеваемости и особенности структуры сифилитической инфекции в Красноярском крае / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко, И. М. Олянина, Н. Г. Кухарева // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 1. – С. 41–46.
16. Матыскина, Н. В. Ультразвуковая характеристика печени при раннем врожденном сифилисе у детей / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко, А. В. Гольдшмидт. – DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-172-178 // Медицинский совет. – 2020. – № 10. – С. 172–178.

Работы, опубликованные в сборниках трудов и материалах конференций:

1. Матыскина, Н. В. Клинические проявления раннего врожденного сифилиса у детей в неонатальном периоде / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 372.
2. Особенности раннего врожденного сифилиса в неонатальном периоде / Н. В. Матыскина, А. Б. Белкина, И. В. Леонова, Т. В. Стельмашук, Ж. М. Вирчик // Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии : сб.

- науч. тр. регион. конф. дерматовенерологов и косметологов, посвященной памяти проф. В. И. Прохоренкова (г. Красноярск, 18 нояб. 2016 г.). – Красноярск, 2016. – С. 166–174.
3. Матыскина, Н. В. Диагностика раннего врожденного сифилиса у новорожденных детей / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : сборник тезисов XI Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов / под ред. А. В. Самцова [и др.]. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 57–59.
 4. Матыскина, Н. В. Ранний врожденный сифилис: клинико-лабораторные проявления у новорожденных детей / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко // Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и репродуктивного здоровья : сборник статей междисциплинарной региональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной 70-летию со дня рождения профессора В. И. Прохоренкова и 95-летию дерматовенерологической службы Красноярского края (Красноярск, 31 октября 2019 г.). – Красноярск, 2019. – С. 139–147.
 5. Особенности заболеваемости и структуры сифилитической инфекции в Красноярском крае / Н. В. Матыскина, Т. Е. Таранушенко, Ю. В. Карачева, Ю. Ю. Винник, И. М. Шапранова, Н. Г. Кухарева // Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и репродуктивного здоровья : сборник статей междисциплинарной региональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов (Красноярск, 27 ноября 2020 г.). – Красноярск, 2020. – С. 167–175.
 6. Матыскина, Н. В. Социальная активность и общественное положение беременных женщин с сифилитической инфекцией / Н. В. Матыскина, Ю. В. Карачева, Ю. Ю. Винник // Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и репродуктивного здоровья : сборник статей междисциплинарной региональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов (Красноярск, 27 ноября 2020 г.). – Красноярск, 2020. – С. 155–166.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – атопический дерматит

БПР – бипариетальный размер

ВС – врожденный сифилис

ВНЗ – врожденные наследственные заболевания

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВПР – врожденные пороки развития

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗВРП - задержка врожденного развития плода

ИБ – иммуноблоттинг

ИППП - инфекции, передаваемые половым путем

ИХЛ – иммуногистохимическое исследование

ИФА – иммуноферментный анализ (The enzymelinked immunosorbent assay, ELISA)

КВД - кожно - венерологический диспансер

КТР - копчик - теменной размер

ЛЗР - лобно-затылочный размер

ЛПУ – лечебно - профилактическое учреждение

НСГ – нейросонография

НТТ – нетрепонемные тесты

ОП – оптическая плотность

ПБТ – простые быстрые тесты у постели больного, или иммунохроматографические тесты

ПН – плацентарная недостаточность

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РВС – ранний врожденный сифилис

РИБТ – реакция иммобилизации бледных трепонем

РИФ – реакция иммунофлюоресценции

РМП – реакция микропреципитации

РПГА - реакция пассивной гемагглютинации

РФ – Российская Федерация

СР – серорезистентность

ТВП – толщина воротникового пространства

ТПМ – темнопольная микроскопия

ТТ – трепонемные тесты

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФГАОУ ВО – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

ФГБОУ ВО – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

ХА – хромосомные аномалии

ХПН – хроническая плацентарная недостаточность

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

IgM – иммуноглобулин класса М

IgG – иммуноглобулин класса G