

УДК 616-092

Влияние комплексной терапии с включением неспецифической иммунокоррекции беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа на состояние здоровья их детей

Папышева О.В.¹, Будыкина Т.С.², Проценко А.М.³, Захарова И.А.³, Кожевникова Е.Н.³, Морозов С.Г.³

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №29 имени Н.Э.Баумана Департамента здравоохранения города Москвы». 111020, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». 101000, Москва, ул. Петровка, д. 22А

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Цель. Влияние комплексной терапии с включением неспецифической иммунокоррекции (ингаляции гепарина в гестационном периоде у женщин с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) с установленной гиперпродукцией аутоантител к инсулину и его рецепторам), на здоровье рожденных ими детей. **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ нервно-психического развития, соматического состояния и иммунологических особенностей у детей от рождения до 3 лет от матерей с СД1, получавших традиционную терапию (основная группа, n = 101) и детей от матерей с СД1, получавших во время беременности в составе комплексной терапии ингаляции гепарином (экспериментальная группа, n = 40). Контрольную группу (n = 30) составили дети от соматически здоровых матерей без инфекционной и эндокринной патологии. **Результаты.** При анализе частоты регистрируемой у детей в период новорожденности патологии ЦНС установлено увеличение данного показателя по сравнению с контролем обеих групп детей, рожденных от матерей с СД1. Однако по результатам балльной оценки (методика «ГНОМ») выявлено, что в экспериментальной группе было достоверно больше здоровых детей и, наоборот, меньше детей с патологией нервной системы, нуждающихся в лечении. При этом что уровень антител к инсулину у детей экспериментальной группы в возрасте 1 год оказался значимо ниже ($p < 0,05$), чем в основной группе. **Заключение.** Своевременное применение неспецифической иммунокоррекции в период беременности в составе комплексной терапии беременных женщин с СД1 позволяет нормализовать уровень органоспецифических аутоантител, улучшить клиническое состояние новорожденных детей и прогноз их последующего неврологического развития.

Ключевые слова: антитела к инсулину; антитела к нейроантителам; гепарин; неспецифическая иммунокоррекция; сахарный диабет 1-го типа.

Для цитирования: Папышева О.В., Будыкина Т.С., Проценко А.М., Захарова И.А., Кожевникова Е.Н., Морозов С.Г. Влияние комплексной терапии с включением неспецифической иммунокоррекции беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа на состояние здоровья их детей. *Патогенез.* 2018; 16(4): 178-181

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.178-181

Для корреспонденции: Морозов Сергей Георгиевич, e-mail: biopharm@list.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 28.08.2018

Effect of a complex therapy including a nonspecific immune correction in pregnant women with type 1 diabetes mellitus on the health status of their children

Papysheva O.V.¹, Budykina T.S.², Protsenko A.M.³, Zakharova I.A.³, Kozhevnikova E.N.³, Morozov S.G.³

¹ N.E.Bauman City Clinical Hospital №29. Gospital'naya Ploshchad 2, Moscow 111020, Russian Federation

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Petrovka Str. 22A, Moscow 101000, Russian Federation

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Aim. To study the effect of a complex therapy including a nonspecific immune correction (heparin inhalation in the gestational period of women with type 1 diabetes mellitus (DM1) with documented overproduction of insulin and insulin receptor autoantibodies) on the health of their children. **Methods.** A comparative analysis of neuropsychic development, somatic status, and immunological features was performed in children from birth to three years born by mothers with DM1 who received a standard complex therapy (main group, n = 101) and children from mothers with DM1 who received heparin inhalation as a part of the complex therapy during pregnancy (study group, n = 40). The control group (n = 30) consisted of children from somatically healthy mothers without infectious and endocrine pathology. **Results.** Analysis of the incidence of CNS pathology observed in newborns during the neonatal period showed an increase in this index in both groups of children born from mothers with DM1 compared to the control. However, according to the results of

scoring (GNOM method) the number of healthy children was significantly greater whereas the number of children with CNS pathology who needed treatment was significantly less. Moreover, the level of insulin antibodies was significantly lower ($p < 0.05$) in children of the experimental group at the age of one year than in the main group. **Conclusion.** The timely use of nonspecific immune correction as a part of the complex therapy of pregnant women with DM1 allows to normalize the level of organ-specific autoantibodies, improve both the clinical condition of newborns and the prediction for their subsequent neurological development.

Keywords: antibodies to insulin; antibodies to neuroantigenes; heparin; nonspecific immunocorrection; type 1 diabetes mellitus.

For citation: Papyshva O.V., Budykina T.S., Protsenko A.M., Zakharova I.A., Kozhevnikova E.N., Morozov S.G. [Effect of a complex therapy including a nonspecific immune correction in pregnant women with type 1 diabetes mellitus on the health status of their children]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(4): 178-181 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.178-181

For correspondence: Morozov Sergey Georgievich, e-mail: biopharm@list.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 28.08.2018

Введение

Одной из основных причин нарушения здоровья новорожденных от женщин с сахарным диабетом 1 типа (СД1) – диабетическая фетопатия с задержкой развития всех систем организма, но в первую очередь – центральной нервной системы [1]. Ранее была выявлена взаимосвязь между развитием осложнений как самого гестационного процесса при СД1, так и неблагоприятных перинатальных исходов с повышением содержания антител к инсулину (идиотипических и антиидиотипических – АТ1-И и АТ2-И соответственно) [2]. АТ2-И к инсулину можно условно рассматривать как антитела к рецепторам инсулина, т.к. их вариабельные участки иммунохимически подобны самому инсулину и способны связываться с его рецепторами [3]. Кроме того, была обнаружена перекрестная реактивность АТ1-И с фактором роста нервов (ФРН), что может служить дополнительным патогенетическим фактором поражения нервной системы у новорожденных с диабетической фетопатией [4].

Ранее в акушерстве применяли прямые антикоагулянты для лечения различных осложнений беременности, в том числе гепарин, что существенно увеличивало частоту благополучных исходов беременности. Показано, что на фоне лечения происходит нормализация агрегационной способности тромбоцитов и эритроцитов, что способствует улучшению микроциркуляции. Отсутствие коагуляционных (кровотечения, тромбоцитопения и др.) и инъекционных (гематомы, некрозы, абсцессы) осложнений делает возможным длительное применение гепарина без необходимости жесткого коагулологического контроля. Выявленные иммуносупрессорные свойства гепарина [5] позволяют использовать его для коррекции нарушений иммунного гомеостаза, что приобретает особое значение у беременных с СД в связи с участием аутоиммунных процессов в генезе неблагоприятных перинатальных исходов.

Цель работы: изучить влияние терапии с включением неспецифической иммунокоррекции (ингаляций гепарина в гестационном периоде у женщин, больных СД1 с выявленной гиперпродукцией аутоантител к инсулину и его рецепторам), на здоровье рожденных ими детей.

Материалы и методы исследования

В основную исследуемую группу вошли 101 ребенок от матерей с СД1 и гиперпродукцией аутоанти-

тел к инсулину и его рецепторам, которые в период беременности получали традиционную терапию СД1 (адекватная инсулинотерапия в сочетании с рациональным питанием). В экспериментальную группу вошли 40 детей от матерей с СД1, которым в период гестации в комплекс лечебных мероприятий была включена иммунокорректирующая ингаляционная терапия гепарином. Контрольную группу составили 30 детей от соматически здоровых матерей без инфекционной и эндокринной патологии.

Для количественной оценки нервно-психического развития детей в 3 года использовали стандартизованную клинико-психологическую методику «ГНОМ» (в баллах). Обследование в динамике детей, имевших патологию нервной системы, проводилось педиатром совместно с врачом-психоневрологом в 1 и 3 года жизни.

Забор крови для исследования у новорожденных осуществлялся из вены пуповины при рождении в количестве 3-4 мл. Детям старшего возраста и у матерей забор крови осуществлялся из пальца, в объеме 0,3 мл. Содержание аутоантител к инсулину (АТ1-И) и его рецепторам (АТ2-И) в сыворотке крови матерей и детей определяли с помощью стандартного твердофазного иммуноферментного анализа.

Межгрупповые сравнения производили с помощью непараметрических критериев, с использованием пакета компьютерных программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Различия в уровне считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Основная и экспериментальная группы были сравнимы и не имели достоверных различий по возрасту, клиническим признакам заболевания, за исключением факторов риска, выявленных при сборе анамнеза. Из всех факторов риска у матерей с СД1 следует отметить высокую частоту антенатальных потерь в предыдущие беременности по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

На фоне проводимой во время беременности в экспериментальной группе комплексной терапии с включением гепаринотерапии наблюдали достоверное снижение сывороточных уровней АТ1-И и АТ2-И по сравнению с исходным уровнем. Снижение содержания обоих видов

Распределение детей по коэффициенту нервно-психического развития в 3 года (число детей и доля в %).

Оценка по шкале «ГНОМ»	Основная группа (n = 52)	Экспериментальная группа (n = 18)
90-110 баллов – практически здоровые	13 (28,8)	9 (50)*
80-89 баллов – группа риска по возникновению патологии со стороны ЦНС	6 (13,5)	4 (22,2)
менее 80 баллов – группа с патологией ЦНС, нуждающаяся в лечении в настоящее время	33 (65,4)	5 (27,8)*

Примечание. Обозначение статистической значимости межгрупповых различий: * – $p < 0,05$ по критерию χ^2 .

антител более чем на 5 усл. ед. наблюдалось у 88% беременных, однако данный иммуносупрессивный эффект наблюдался лишь после 14 дней с начала проведения ингаляций.

При анализе частоты регистрируемой у детей в период новорожденности патологии установлена наибольшая частота патологии в обеих группах по нервной системе во всех возрастах, но без достоверной разницы между группами. В основной группе детей наблюдалась большая частота инфекционных заболеваний ($p < 0,05$ при сравнении с экспериментальной группой).

При наблюдении в динамике за детьми с патологией нервной системы установлено, что на первом году жизни 52 (52%) ребёнка из основной группы и 18 (45%) детей из экспериментальной группы наблюдались у педиатра и невропатолога по поводу перинатального поражения ЦНС гипоксического или гипоксически-травматического генеза. Большинство детей в обеих группах на первом году жизни получали курсы сосудисто-восстановительной, дегидратационной терапии и массажа. К концу первого года жизни 17 (32,7%) детей из основной группы и 9 (50%) детей из экспериментальной группы были сняты с диспансерного наблюдения у невропатолога по выздоровлению (различия статистически незначимы, $p > 0,05$ по критерию χ^2). В возрасте 3 лет 53,8% детей из основной группы и 72,2% детей из экспериментальной группы не имели клинических проявлений патологии нервной системы (различия также статистически незначимы, $p > 0,05$).

Кроме клинико-инструментального обследования, для оценки нервно-психического развития детей в 3 года использовалась методика балльной оценки «ГНОМ» (табл.). По результатам данного обследования установлено, что в экспериментальной группе детей достоверно больше было здоровых детей и, наоборот, меньше детей с патологией нервной системы, нуждающихся в лечении.

При изучении детей, рождённых от матерей с СД1 обеих групп, по сравнению с контрольной группой, выявлено следующее. В основной группе уровни АТ1-И и АТ2-И в возрасте 1 год были выше, чем в контрольной группе, в возрасте 3 года был повышен только уровень АТ1-И (во всех случаях $p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни). У детей экспериментальной группы в возрасте 1 и 3 года был повышен по сравнению с контролем лишь уровень АТ1-И ($p < 0,05$). Важным является тот факт, что уровень АТ1-И у детей экспериментальной группы в возрасте 1 год оказался значимо ниже ($p < 0,05$), чем в основной группе.

Заключение

Несомненно, дети от матерей с СД1 составляют группу риска по развитию патологии ЦНС, и требуют не только наблюдения, но и проведения профилактических мероприятий. Своевременное применение неспецифической иммунокоррекции у матерей с СД1 в период беременности (например, ингаляции гепарина) позволяет улучшить состояние новорожденных детей и прогноз их последующего неврологического развития.

Список литературы

1. Полетаев А.Б., Будыкина Т.С., Морозов С.Г. Аутоантитела к инсулину, сахарный диабет 1 типа, диабетическая фетопатия. *Сахарный диабет*. 2000; 4: 23-28.
2. Проценко А.М., Будыкина Т.С., Морозов С.Г., Рыбаков А.С., Грибова И.Е., Проценко А.Н. Перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом с различным содержанием аутоантител к инсулину и его рецепторам. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2010; 54(2): 18-22.
3. Lapolla A., Dalfrà M.G., Fedele D. Diabetes related autoimmunity in gestational diabetes mellitus: is it important? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009; 19(9): 674-682. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.04.004
4. Poletaev A.B., Gnedenko B.B., Makarova A.A., Krasnopolsky V.I., Budykina T.S., Petrukhin V.A., Morozov S.G. Possible mechanisms of diabetic fetopathy: polyclinal antibodies to insulin and insulin receptor in sera of diabetic pregnant women and their newborns. *Hum. Antibodies*. 2000; 9(4): 189-197.
5. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. *М.: Медицина, 1987. 288 с.*

References

1. Poletaev A.B., Budykina T.S., Morozov S.G. [Autoantibodies to insulin, type 1 diabetes, diabetic fetopathy]. *Saharnyj diabet [Diabetes]*. 2000; 4: 23-28. (in Russian)
2. Procenko A.M., Budykina T.S., Morozov S.G., Rybakov A.S., Gribova I.E., Procenko A.N. [Perinatal outcomes in pregnant women with diabetes mellitus with different content of autoantibodies to insulin and its receptors]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2010; 54(2): 18-22. (in Russian)
3. Lapolla A., Dalfrà M.G., Fedele D. Diabetes related autoimmunity in gestational diabetes mellitus: is it important? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009; 19(9): 674-682. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.04.004
4. Poletaev A.B., Gnedenko B.B., Makarova A.A., Krasnopolsky V.I., Budykina T.S., Petrukhin V.A., Morozov S.G. Possible mechanisms of diabetic fetopathy: polyclinal antibodies to insulin and insulin receptor in sera of diabetic pregnant women and their newborns. *Hum. Antibodies*. 2000; 9(4): 189-197.
5. Serov V.N., Makacariya A.D. [Thrombotic and hemorrhagic complications in obstetrics]. *M.: Meditsina, 1987. 288 p.*

Сведения об авторах:

Папышева Ольга Виуленовна – главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №29 имени Н.Э.Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»,

Будыкина Татьяна Сергеевна – доктор медицинских наук, руководитель клинико-диагностической лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»,

Проценко Анна Миргеновна – научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Захарова Ирина Александровна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Кожевникова Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-аналитического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Сергей Георгиевич Морозов – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»