

УДК 616-092

Перинатальная нейроиммунопатология: от эксперимента к клинике

Морозов С.Г.¹, Лобанов А.В.¹, Кожевникова Е.Н.¹,
Швецова М.В.¹, Крылова Ю.В.², Лобанова Н.Н.¹, Захарова И.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

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

В обзоре представлены результаты исследований лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «НИИОПП» по современным направлениям экспериментальной нейроиммунопатологии, и новых методов диагностики и терапии перинатальных нарушений ЦНС на фоне сахарного диабета и патологии аутоиммунитета в клинике. Так, приведены данные изучения взаимосвязи между отклонением содержания уровней материнских аутоантител во время беременности с патологией со стороны нервной системы у родившихся детей; результаты оценки применения технологии «Нейро-тест» для мониторинга терапии детей с тяжёлыми органическими поражениями нервной системы в стационаре; результаты отдалённых неврологических последствий у детей от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД), который является одним из самых распространённых осложнений беременности.

Ключевые слова: иммунитет; нейроиммунопатология; перинатальные нарушения ЦНС; гестационный сахарный диабет; технология «Нейро-тест»; «ЭЛИ-П-Тест-1».

Для цитирования: Морозов С.Г., Лобанов А.В., Кожевникова Е.Н., Швецова М.В., Крылова Ю.В., Лобанова Н.Н., Захарова И.А. Перинатальная нейроиммунопатология: от эксперимента к клинике. *Патогенез*. 2022; 20(3): 24-37.

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.03.24-37

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: 23.09.2022

Perinatal neuroimmunopathology: from experiment to clinic

Morozov S.G.¹, Lobanov A.V.¹, Kozhevnikova E.N.¹,
Shvetsova M.V.¹, Krylova Yu.V.², Lobanova N.N.¹, Zakharova I.A.¹

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology,

Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² N.E. Bauman Municipal Clinical Hospital #29.

Gospital'naya Ploshchad 2, Moscow 111020, Russian Federation

This review presents studies of the Laboratory of General and Perinatal Neuroimmunopathology of the Institute of General Pathology and Pathophysiology in modern areas of experimental neuroimmunopathology and new methods for diagnosis and treatment of perinatal CNS disorders associated with diabetes mellitus and autoimmune pathology. The review addresses the relationship between deviations in the content of maternal autoantibodies during pregnancy and nervous system abnormalities in newborns; the use of the Neuro-test technology for the in-hospital monitoring of the management of children with severe organic lesions of the nervous system; long-term neurological outcomes in children born to mothers with gestational diabetes mellitus (GDM), one of the most common complications of pregnancy.

Key words: immunity; neuroimmunopathology; CNS perinatal disorders; gestational diabetes mellitus; Neuro-test technology; ELI-P-Test-1.

For citation: Morozov S.G., Lobanov A.V., Kozhevnikova E.N., Shvetsova M.V., Krylova Yu.V., Lobanova N.N., Zakharova I.A. [Perinatal neuroimmunopathology: from experiment to clinic]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(3): 24-37. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.03.24-37

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

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 23.09.2022

В последние годы продолжается тенденция к росту заболеваемости новорожденных и детей раннего возраста [1]. При этом особую актуальность имеет проблема перинатальных повреждений нервной системы (ППНС) [2, 3]. В структуре детской инвалидности ор-

ганические поражения нервной системы составляют около 50% [2, 4]. При этом более 70% случаев патологии нервной системы обусловлены воздействием антенатальных повреждающих факторов [5, 6]. Есть все основания полагать, что нарушения нейроиммун-

ных взаимодействий в организме матери играют здесь не последнюю роль. Раннее выявление поражений нервной системы и лечение в период ее интенсивного созревания во многом определяют исход данной патологии.

В настоящее время получено много данных, свидетельствующих об участии гуморальных и клеточных иммунных механизмов в регуляции развития эмбриона и плода [7]. Так, например, внутриутробное развитие регулируется многими лимфокинами, активностью плацентарных НК-клеток, балансом Th1-/Th2-лимфоцитов [7, 8]. Показано, что уровень некоторых материнских аутоантител (аАТ) класса иммуноглобулинов (Ig G), трансплацентарно проникающих к плоду, является важным условием нормального развития эмбриона и плода [9].

Изучение материнских аутоантител (аАТ), переносимых к плоду, определило новые подходы в оценке развития эмбриона и плода [9, 10]. Показано, что материнские аАТ класса иммуноглобулинов трансплацентарно проникают к эмбриону и плоду, причем в этих процессах задействованы механизмы активного транспорта [11, 12]. В настоящее время установлено, что естественные аАТ способны выступать в качестве регуляторов множества событий на молекулярном и клеточном уровне. Концентрация аАТ различной специфичности в кровотоке имеет определенные физиологические границы, и выход за их пределы может приводить к различным патологическим процессам [11–13]. Особый интерес в этом плане представляют материнские аАТ к АГ нервной ткани, переносимые к плоду [14].

К сожалению, в настоящее время в акушерстве основное внимание уделяется лишь генетическому скринингу. При этом практически не делается попыток проводить комплексную оценку условий, при которых происходит закладка органов и тканей будущего ребенка. По данным литературы, генетически обусловленная врожденная патология составляет лишь 7–14% всей врожденной патологии [15, 16]. Все остальное обусловлено неблагоприятными условиями в материнском организме.

Известно, что именно иммунная система быстро и генерализованно реагирует на различные изменения как внешней среды, так и внутреннего гомеостаза. Поэтому с помощью панелей тест-систем для определения различных спектров естественных регуляторных аАТ можно очень эффективно оценить степень риска рождения ребенка с различной патологией, провести мероприятия, чтобы снизить этот риск и вести мониторинг проводимой терапии.

Проведенные ранее исследования наглядно продемонстрировали взаимосвязь между уровнями сывороточных материнских аАТ к основному белку миелина (ОБМ), белку S-100, фракциям анионных негистоночных белков хроматина (АСВР-С), мембранных белков (МР-С) головного мозга и показателями здоровья родившихся детей в период новорожденности, а также в 1–1,5 года жизни. АСВР-С, вероятно, содержит белки, влияющие на экспрессию генов, связанных с ран-

ним развитием, а МР-С – белки, принимающие участие в установлении межклеточных контактов во время эмбрионального развития. ОБМ, как известно, участвует в регуляции созревания нервных волокон; S100 регулируют созревание центральных серотонинергических структур.

Для нормального развития эмбриона/плода необходимо поддержание физиологических уровней в крови указанных аАТ во время беременности. Отклонения их содержания, как в сторону повышения, так и снижения свидетельствовали о повышенном риске аномального развития эмбриона/плода [17].

В связи с тем, что данные белки и белковые фракции получены из ткани мозга, особый интерес может представлять изучение взаимосвязи между отклонением содержания материнских аАТ к ним во время беременности и патологией со стороны нервной системы у родившихся детей.

Проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование 512 беременных и родившихся у этих женщин детей. Обследование беременных проводилось на базе отделения клинической и экспериментальной иммунологии ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы.

Беременным проводили определение содержания аАТ к ОБМ, S-100, АСВР-С и МР-С в сыворотке крови на сроках 7–8, 14–15 и 21–23 недель с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов «ЭЛИ-П-Тест-1» (ООО «Биофарм-тест», Россия). Полученные результаты оценивали в процентах относительно реакции сыворотки-эталона (входящей в состав набора), выраженной в единицах оптической плотности.

Образцы сыворотки относили к нормореактивным, если уровень всех исследуемых аАТ не выходил за пределы 75–130% относительно реакции сыворотки-эталона. Гиперреактивными считали образцы сыворотки, где уровни хотя бы двух видов определяемых аутоантител превышали 130% относительно реакции сыворотки-эталона, и при этом ни один из определяемых показателей не был ниже 75%. Гипореактивными считали образцы сывороток, где уровни минимум двух видов определяемых аутоантител были ниже 75% относительно реакции сыворотки-эталона, и при этом ни один из определяемых показателей не был выше 130%. Те беременные, уровни аАТ у которых не соответствовали приведенным критериям, были исключены из данного исследования, также как и те, у которых наблюдались многоплодная беременность, самопроизвольные выкидыши и неразвивающаяся беременность.

В зависимости от уровня исследуемых аАТ женщины были разделены на 5 групп.

В 1-ю группу вошли 137 женщин со стабильно нормореактивными образцами сыворотки, во 2-ю – 95 пациенток со стабильно гиперреактивными показателями, в 3-ю – 178 женщин со стабильно гипореактивными образцами сыворотки. Группу 4 составили 63 беременных,

у которых гиперреактивные образцы сыворотки с течением беременности становились нормо- или гипореактивными, а группу 5 – 39 женщин, у которых во время беременности наблюдали подъем определяемых аАТ

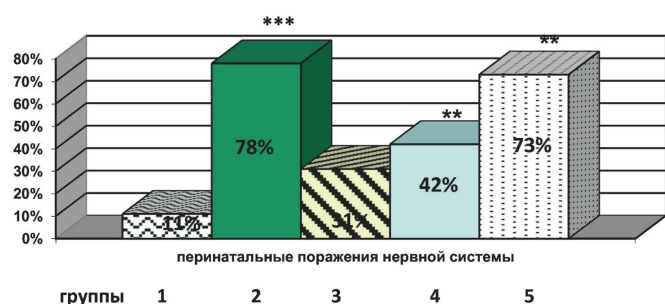


Рис. 1. Частота выявления ППНС у новорожденных детей различных групп. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

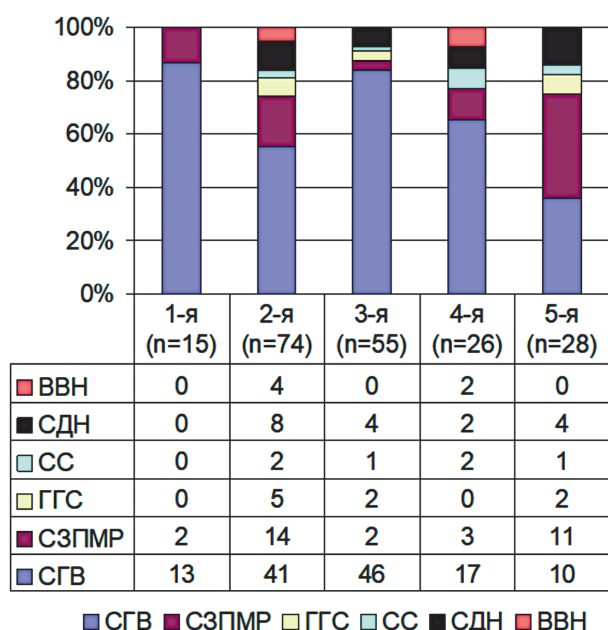


Рис. 2. Структура частоты последствий перинатальных поражений нервной системы у детей разных групп, абс – в таблице, % – на рисунке. Обозначения: СГВ – синдром гиперактивности; СЗПМР – синдром задержки психомоторного развития; ГГС – гипертензионно-гидроцефальный синдром; СС – судорожный синдром; СДН – синдром двигательных нарушений; ВВН – вегето-висцеральные нарушения.

от гипо- или нормореактивности до гиперреактивности. Новорожденные дети также были разделены на 5 групп соответственно уровням исследуемых аАТ у их матерей.

При обследовании детей был использован комплекс клинических, лабораторных и функциональных методов исследования. Дети наблюдались в кабинете катамнеза ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы, а также в поликлиниках и клиничко-диагностических центрах по месту жительства. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTIKA 5.5.

ППНС у новорожденных групп 2, 4 и 5 выявлялись достоверно чаще по сравнению с группой 1, где частота встречаемости данной патологии составила 11%. В группе 3 наблюдалась тенденция к увеличению частоты ППНС, где они составили 31% (рис. 1). Диагностика проводилась в соответствии с общепринятыми критериями и согласно классификации, принятой на съезде перинатологов в 2004 г.

Структура ППНС по ведущему синдрому у родившихся детей представлена в табл. 1. Изменений на нейросонограмме у детей группы 1 с ППНС не было.

Структура последствий ППНС по ведущему синдрому, выявленная при дальнейшем наблюдении детей до 1 года (недоношенных детей до 2 лет), представлена на рис. 2.

При катамнестическом наблюдении детей в возрасте 1–2,5 лет определяли исходы ППНС, которые представлены в табл. 2.

Как видно из данной таблицы, пограничные неврологические состояния статистически значимо чаще выявлялась у детей групп 2 и 5 по сравнению с 1-й группой ($p < 0,01$).

Органические поражения нервной системы в исходе ППНС выявлены у детей групп 2–5, однако в связи с редкой встречаемостью данной патологии статистически значимых результатов между группами в данном исследовании не обнаружено.

Результаты исследования показали, что дети от матерей с физиологическим уровнем аАТ к ОБМ, S-100, АСВР-С, МР-С с 7-й по 23-ю недели беременности реже страдали ППНС по сравнению с младенцами, рожденными от женщин с девиантным уровнем исследуемых

Таблица 1

Структура ППНС в периоде новорожденности у детей разных групп, абс (%)

Группы	СПНРВ	Синдром угнетения	Гидроцефалия	Судорожный синдром	ВВН	Всего по группе
1 (n=137)	10 (67*)	2 (13)	0	0	3 (20)	15 (11")
2 (n=95)	32 (43)	19 (26)	5 (7)	3 (4)	15 (20)	74 (78)
3 (n=178)	38 (69)	5 (9)	2 (4)	1 (2)	9 (16)	55 (31)
4 (n=63)	15 (57)	3 (12)	0	2 (8)	6 (23)	26 (42)
5 (n=39)	8 (28)	13 (46)	0	3 (11)	4 (14)	28 (73)

Примечание: * – процент высчитан от общего количества детей с перинатальными поражениями в каждой группе (последний столбик); " – процент высчитан от общего количества детей в группе; СПНРВ – синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости; ВВН – синдром вегето-висцеральных нарушений.

аАТ. Степень выявленных нарушений была менее значима, клинические проявления хорошо корригировались проводимым лечением. При проведении нейровизуализации морфологических изменений выявлено не было. Неврологическая симптоматика постепенно уменьшалась и у большинства детей компенсировалась к 1 году. При катamnестическом обследовании выздоровление как исход перенесенного ППНС наступало у детей от матерей с физиологическим уровнем определяемых аАТ статистически значимо чаще, а пограничные состояния нервной системы встречались достоверно реже по сравнению с детьми из групп 2 и 5. Органических поражений нервной системы у детей 1-й группы выявлено не было.

Дети от матерей с повышенным уровнем исследуемых аАТ страдали ППНС наиболее часто. Клинические проявления заболевания у них были более выражены, больше чем у половины детей отмечены морфологические изменения в ткани мозга, а исход заболевания был более тяжелым: выздоровление наблюдалось только у 24% детей. У 3/4 детей к 1–2,5 годам выявлены пограничные состояния нервной системы, у 2 детей диагностировано органическое поражение нервной системы. Вероятно, это может быть результатом повреждающего (агрессивного) воздействия на развитие нервной ткани эмбриона и плода повышенного содержания аАТ, связывающих белки нервной ткани. Возможно, оно потенцировало влияние других неблагоприятных факторов, таких, например, как хроническая внутриутробная и(или) острая интранатальная гипоксия. Наши данные согласуются с результатами других исследователей [5–7, 13, 14], показавшими повреждающее действие повышенного содержания аАТ к белкам нервной ткани на мозг.

Частота выявления ППНС у детей 3-й группы была выше, чем в 1-й группе, но ниже чем во 2-й. В структуре последствий ППНС здесь, как и в 1-й группе, преобладал синдром гипервозбудимости, который у 2/3 детей имел благоприятное течение и закончился выздоровлением. Пограничные состояния как исход заболевания отмечались у 34% детей, что в 2 раза меньше по срав-

нению со 2-й группой. По нашим данным, снижение уровня материнских аАТ к белкам нервной ткани ниже физиологического может приводить к менее тяжелым поражениям, большинство из которых компенсируется в дальнейшем.

Дети от матерей, у которых в динамике наблюдали понижение уровней аАТ к белкам нервной ткани во время беременности (группа 4) чаще по сравнению с 1-й группой страдали ППНС. При катamnестическом наблюдении прогноз у этих детей был более благоприятный по сравнению со 2-й группой, но менее благоприятный по сравнению с 3-й. По-видимому, это свидетельствует о повреждающем действии повышенного уровня аАТ именно в 1-м триместре при формировании межнейрональных взаимодействий. При катamnестическом обследовании частота выявления пограничных состояний нервной системы была сопоставима с 3-й группой. Следует иметь в виду, что наблюдаемое снижение аАТ в ряде случаев, вероятно, было следствием лечения той патологии, которая привела к их изначально высокому уровню, например, острого инфекционного или аутоиммунного процесса [9].

ППНС у детей 5-й группы отмечалось значительно чаще, чем в 1-й группе. В структуре заболевания преобладали синдром угнетения, судорожный синдром на фоне морфологических изменений, что говорит о тяжести процесса. Следует отметить, что у детей всех групп, кроме 1-й, отмечены различные пороки развития, но в 5-й группе отмечалась наиболее частая (24%) их встречаемость, что, безусловно, отягощало течение ППНС. Выздоровление у детей этой группы наступало значительно реже по сравнению с 1-й группой; у 64% детей диагностированы различные пограничные состояния нервной системы. По-видимому, возрастающие уровни исследуемых аАТ свидетельствуют о нарастающем неблагополучии в системе «мать-плацента-плод» и об индукции различных аутоиммунных процессов, ведущих к поликлональной активации В-клеток.

Таким образом, физиологическое содержание определяемых аАТ у матери во время беременности может

Таблица 2

Исходы ППНС (катamnез 1,0–2,5 года), абс (%)

Исходы	Группы				
	1 (n=15)	2 (n=74)	3 (n=55)	4 (n=26)	5 (n=28)
Выздоровление	13 (87)	18 (24)	35 (64)	15 (58)	9 (32)
Пограничные состояния, в т.ч	2 (13)	54 (73)	19 (34)	10 (38)	18 (64)
АНС	1 (6,5)	6 (8)	2 (4)	1 (4)	3 (11)
ММД	1 (6,5)	46 (62)	16 (28)	9 (34)	13 (46)
КГС	—	2 (3)	1 (2)	—	2 (7)
Органическое поражение ЦНС, в т.ч	—	2 (3)	1 (2)	1 (4)	1 (4)
ДЦП	—	1 (1,5)	1 (2)	—	—
тетрапарез	—	—	1 (2)	—	—
эпилепсия	—	1 (1,5)	—	1 (4)	1 (4)

Примечание: — один пациент с эпилепсией и тетрапарезом; АНС — астеноневротический синдром; ММД — минимальная мозговая дисфункция; КГС — компенсированный гидроцефальный синдром.

служить одним из условий нормального развития нервной системы ребенка. В том случае, если при беременности наблюдаются различного рода отклонения в их содержании, детей можно отнести к группе риска развития патологии со стороны нервной системы.

Ранее нами было показано, что получаемые при определении аАТ данные не только указывают на повышенный риск нарушений развития эмбриона и плода, но и дают ценную информацию о вероятных причинах, приводящих к изменению продукции определяемых аАТ, что может использоваться для назначения дополнительных уточняющих исследований и проведения необходимых лечебно-профилактических мероприятий [18].

Так, например, снижение содержания указанных ААТ чаще всего наблюдается при наличии вирусной инфекции и активной вирусоподобной (хламидийной, уреоплазменной) и/или бактериальной инфекции. Часто при этом обнаруживаются вирусы герпеса, цитомегалии и вирусы Коксаки (энтеровирусы). При таких показателях обычно повышается риск внутриутробного инфицирования плода [18]. Повышение уровней данных аАТ обычно наблюдается при наличии активного инфекционного и/или воспалительного, а также аллергического или аутоиммунного процесса [18, 19]. Адекватная терапия, направленная на устранение причины, вызвавшей наблюдаемые отклонения, обычно нормализует уровни определяемых аАТ.

Нескоординированные изменения показателей ЭЛИ-П-Теста-1 наблюдаются при разного рода эндокринопатиях и метаболических изменениях иного генеза, приводящих к дискоординации нормальной активности разных клонов клеток, продуцирующих регуляторные антитела [19]. Выявление и успешное устранение причины, вызывающей отклонения определяемых показателей, как правило, ведет к их нормализации. Это особенно важно учитывать на этапах предгравидарной подготовки.

При выявлении отклонений исследуемых аАТ1 различной степени выраженности необходимы проведение углубленного клинико-лабораторного обследования с целью уточнения причины, вызывающей данные изменения (для идентификации инфекционного агента, конкретизации гормональных изменений т.п), и выбор оптимальной схемы лечения. Нормализация показателей ЭЛИ-П-Теста-1 свидетельствует об адекватности проведенной терапии. Таким образом, динамические наблюдения с помощью ЭЛИ-П-Теста-1 могут использоваться для мониторинга эффективности терапии.

В эффективности такого подхода мы, в частности, убедились, проведя изучение нервно-психического развития детей у женщин ($n=32$) с пониженным содержанием указанных аАТ, которым проводилась во время беременности иммунокоррекция (интерферон-альфа-2b, иммуноглобулин). На практике снижение содержания аАТ к ОБМ, белку S-100, АСВР-С, МР-С встречается значительно чаще, чем их повышение. Группу сравнения составили 25 женщин, которым иммунокоррекция не проводилась.

Иммуноterapia назначалась при выявлении у беременных возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, или антител к возбудителям инфекций, относящихся к TORCH-комплексу (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция, хламидиоз, вирусный гепатит В и С, сифилис, хламидиоз, герпес, гонококковая инфекция, листериоз, ВИЧ, ветряная оспа, энтеровирусная инфекция), по рекомендованным схемам в зависимости от возбудителя (В.И. Краснопольский, Т.Г. Тареева) [20]. Частота выявления инфекций в обеих группах практически не различалась – 62,5 и 68% ($p>0,05$).

Новорожденные дети также были разделены на группы соответственно матерям. Состояние детей изучалось по медицинским картам детей (форма 026/у) до возраста 1–3 лет.

В основной группе женщин достоверно реже встречались преждевременные роды (1 (3,1%) и 6 (24%) родов в основной и группе сравнения, $p=0,0172$) и осложненные (4 (12,5%) и 8 (32%) родов соответственно, $p=0,0731$), а роды в срок – чаще (31 (96,9%) и 19 (76%) соответственно, $p=0,0172$) (рис. 3). Различий по частоте выявления каких-либо осложнений течения беременности и родов в группах получено не было, частота проведения оперативных родов (кесарево сечение) также не различалась в группах, акушерское пособие (наложение акушерских щипцов) было зафиксировано только у 1 ребенка в группе сравнения.

При анализе состояния здоровья новорожденных детей выявлено, что в основной группе средний вес, рост, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах были достоверно выше, чем в группе сравнения ($p<0,05$ во всех случаях, табл. 3). Состояние здоровья новорожденных детей в основной группе чаще расценивалось как «здоров» – 16 (50%) по отношению к группе сравнения – 6 (24%), $p=0,0454$ (табл. 4). Напротив, детям в группе сравнения чаще выставляли диагноз «асфиксия в родах» – 13 (52%) и недоношенность – 6 (24%), чем в основной группе – 6 (18,75%) и 1 (3,1%) соответственно, $p<0,01$ и $0,05$. Из роддома выписаны домой 24 (75%) ребенка в основной группе и только 14 (56%) – в группе сравнения ($p=0,13$, тенденция), остальные дети были переведены в профильные стационары для дальнейшего выхаживания; при этом выписка осуществлена на первой неделе (3-7-й дни включительно) у большинства детей в основной группе – 21 (87,5%) и только у 3 детей – на второй неделе после рождения.

В группе сравнения ровно половина детей были выписаны на первой и второй неделях нахождения в родильном доме – по 7 детей ($p=0,005$ и $p=0,067$ соответственно по отношению к основной группе). Эти данные согласуются с имеющимися в литературе данными [20] о том, что проведение иммунокоррекции женщинам с урогенитальными инфекциями во время беременности позволяет снизить койко-день пребывания новорожденного в роддоме/стационаре в среднем на 1,8 койко-дня и сократить число переводов детей на этапное выхаживание на 28%.

Из всех диагнозов, с которыми дети были выписаны или переведены в профильные стационары, достоверно наиболее часто встречались (табл. 5): ППНС (5 (20%) и 1 (3,1%) детей в группе сравнения и основной соответственно, $p=0,0394$), задержка внутриутробного развития (ЗВУР) (4 (16%) и 1 (3,1%) детей в группах соответственно, $p=0,088$); недоношенность выставлена в диагнозе только у детей в группе сравнения, мате-

ри которых не получали иммунотерапии во время беременности (5 (20%) и 0 детей в группах соответственно, $p=0,008$).

Установлена отчетливая тенденция более частого выявления у детей в группе сравнения врожденного менингита и внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) – по 2 (8%) случая, в основной группе данные состояния не обнаруживались ($p=0,1033$). Полученные результаты

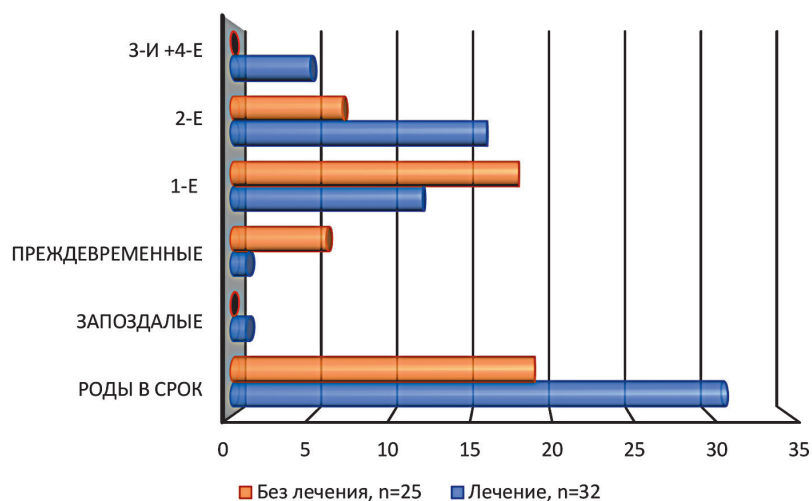


Рис. 3. Количество женщин, родивших в срок, преждевременно, позже срока и частота перво- и повторнородящих женщин в группах получавших и не получавших иммунотерапию во время беременности (абс).

Таблица 3

Антропометрические показатели и оценка по шкале Апгар у детей при рождении, в 6 месяцев и в 1 год

Группы	Вес при рожд, г	Рост при рожд, см	Апгар 1-я мин, баллы	Апгар 5-я мин, баллы	Вес в 6 мес, г	Рост в 6 мес, см	Вес в 1 год, г	Рост в 1 год, см
Основная	3416,1±0,6	52,1±4,4	7,03±2,01	8,09±2,3	7775,83±0,53	67,71±3,4	10562±1,2	75,5±2,9
Сравнения	3107,6±0,4	49,8±2,5	6,08±1,9	7,32±1,8	7157,14±0,49	69,83±3,1	9816,5±1,6	74,3±3,1
<i>p</i>	0,040	0,005	0,020	0,016	0,052	0,240	0,020	0,301

Таблица 4

Состояние здоровья детей и диагнозы, выставленные на момент рождения, абс (%)

Диагнозы детей при рождении	Основная группа, n=32	Группа сравнения, n=25	<i>p</i>
Здоров	16 (50)	6 (24)	0,045
Грыжа (паховая или пупочная)	1 (3,125)	1 (4)	>0,05
Асимметрия лица	1 (3,125)	0	>0,05
ЗВУР	2 (6,25)	5 (20)	0,116
Врождённый дакриоцистит	2 (6,25)	1 (4)	>0,05
Врождённая пневмония	1 (3,125)	1 (4)	>0,05
Асфиксия	6 (18,75)	13 (52)	0,008
Хроническая внутриутробная гипоксия	1 (3,125)	1 (4)	>0,05
Конъюгационная желтуха	2 (6,25)	0	>0,05
Недоношенность	1 (3,125)	6 (24)	0,017
Врождённый везикулостулес	1 (3,125)	1 (4)	>0,05
Синдром двигательных расстройств	0	1 (4)	>0,05
Церебральная ишемия	0	1 (4)	>0,05
Врождённый конъюнктивит	0	1 (4)	>0,05
Грибковый дерматит	0	1 (4)	>0,05

согласуются с данными В.И. Краснопольского с соавт. (2012 г), которые отмечали выраженный положительный эффект антенатальной иммунокоррекции препаратом Виферон, выражавшийся в том числе снижением частоты асфиксии в родах с 23,8 до 12,7%, гипоксически-ишемических поражений ЦНС у новорожденных детей – с 47,5 до 21%, ЗВУР – с 22,5 до 13,3%, морфофункциональной незрелости – с 18,8 до 12%.

При оценке данных здоровья детей в динамике обратили на себя внимание достоверно более низкий средний вес детей в группе сравнения в возрасте 1 года ($p < 0,05$) и число детей с состоянием развития, расцененным как «нормальное»: оно было больше в основной группе во все возрастные периоды (1 мес, 6 мес, 1, 2 и 3 года) по отношению к группе сравнения с достоверностью $p < 0,001$ в 1 и 6 мес и $p < 0,05$ в 1, 2, 3 года. В возрасте 1 и 6 мес только 1 (4%) и 2 (8%) детей в группе сравнения соответствовали показателю здоровья «норма», только в 3 года это число достоверно увеличилось до 19 (76%) человек ($p < 0,001$). При этом в 3 года только 1 (3,1%) ребенок в основной группе не входил в число детей с «нормальным» развитием, т.к у него сохранились последствия ППНС, в группе сравнения у 6 (24%) детей ($p=0,0172$) сохранялись те или иные отклонения от нормы (синдром вегето-висцеральных дисфункций (СВВД), синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ), задержка психо-речевого развития (ЗПРР), детский церебральный паралич (ДЦП), гидроцефалия и снижение слуха), при этом такие состо-

яния как эписиндром, гидроцефалия, ДЦП, минимальная мозговая дисфункция (ММД), гипотрофия выявлены только у детей в группе сравнения. Наиболее частым диагнозом у детей, как в основной группе, так и в группе сравнения за всё время наблюдения являлись ППНС и его последствия. В пределах одного возрастного периода данное заболевание достоверно чаще выявлялось у детей в группе сравнения вплоть до возраста 1 года ($p < 0,05$). Далее достоверная разница между группами нивелировалась за счет снижения в каждой группе числа детей, имевших последствия данной патологии.

По данным нейросонографии (НСГ), которая проводилась детям по показаниям (достоверно чаще – в группе сравнения – 12 случаев необходимости проведения исследования), наиболее часто у новорожденных выявляли перивентрикулярную энцефалопатию (ПВЭ) – 4 (80%) и 4 (30,8%) случая ($p=0,0597$) у обследованных детей из основной и группы сравнения соответственно. Кровоизлияния (внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и субэпидемальные кровоизлияния (СЭК)) – 4 (30,8%, $p=0,0441$), а также отек тканей (3,0–23,1%, $p=0,0441$) и кисты (1,0–7,7%), выявляли только у детей группы сравнения. В возрасте 1 мес НСГ проведена только 4 детям (по 2 в каждой группе), при этом по 1 случаю пришлось на норму и по 1 – на патологию в каждой группе: агенезия мозгового тела (основная группа) и киста головного мозга (группа сравнения). В 3 мес и 1 год НСГ проводилась одинаковому количеству детей в обеих группах – по 13 чело-

Таблица 5

Диагнозы детей, выставленные на момент выписки из родильного дома, абс (%)

Диагнозы	Основная группа, n=32	Группа сравнения, n=25	p
Агенезия мозолистого тела	1 (3,125)	0	0,373
Задержка психомоторного развития	1 (3,125)	0	0,373
Врождённый дакриоцистит	2 (6,25)	0	0,203
Врождённая пневмония	2 (6,25)	2 (8)	0,797
Церебральная ишемия	3 (9,375)	1 (4)	0,431
Внутриутробная инфекция	2 (6,25)	2 (8)	0,797
Задержка внутриутробного развития	1 (3,125)	4 (16)	0,088
ППНС	1 (3,125)	5 (20)	0,039
Синдром двигательных нарушений	1 (3,125)	0	0,373
Конъюгационная желтуха	1 (3,125)	0	0,373
Врождённый порок развития челюсти	1 (3,125)	0	0,373
Врождённый везикулоступулес	2 (6,25)	0	0,203
Кардиопатия	0	1 (4)	0,254
Врождённый менингит	0	2 (8)	0,103
Внутрижелудочковые кровоизлияния	0	2 (8)	0,103
Недоношенность	0	5 (20)	0,008
Врождённый конъюнктивит	0	1 (4)	0,254

век соответственно. Наиболее часто в 3 мес выявляли ПВЭ в обеих группах без достоверной разницы, только у детей группы сравнения снова выявляли кровоизлияния, вентрикуломегалию, перивентрикулярную лейкомаляцию (ПВЛ) и кисты головного мозга. По одному случаю в основной группе составили киста сосудистого сплетения и гидроцефалия, диффузные изменения, сохранявшиеся до 1 года, а также отек ткани мозга. В 1 год у детей из основной группы несколько чаще фиксировалась нормальная НСГ по отношению к группе сравнения (14 (73,7%) и 9 (47,4%) случаев, $p=0,097$), а в 2 года – только нормальная НСГ в данной группе (3 случая, $p=0,091$).

Показано, что детей, находящихся на диспансерном наблюдении у специалистов (табл. 6) по какой-либо причине в основной группе было достоверно меньше, чем в группе сравнения – 15 (46,9%) и 23 (92%) случаев соответственно ($p<0,001$). При оценке наблюдения у каждого из специалистов в отдельности выявлено, что наиболее часто в каждой группе дети наблюдались у невролога, но в группе сравнения значительно чаще – 12 (37,5%) и 21 (84%) ребенок ($p<0,001$).

Таким образом, проведение иммунотерапии женщинам во время беременности с пониженным содержанием исследуемых аАТ позволяет улучшить исходы беременности и родов, а также состояние здоровья их детей.

Индукцированный ППНС патологический процесс может продолжаться и в последующие месяцы/годы. Неблагоприятные последствия такого процесса – церебральные параличи, умственная отсталость, стойкие сенсорные дефекты, вегето-висцеральные нарушения и т.д не всегда можно спрогнозировать. Ранняя диагностика поражений нервной системы и лечение в период ее интенсивного созревания и развития во многом определяют исходы данной патологии: компенсация процесса или декомпенсация с формированием стойкого органического дефекта [21].

При ППНС различного генеза, в частности при гипоксически-ишемических, имеет место активация как

врожденного, так и приобретенного иммунитета, коррелирующая с тяжестью нарушений психомоторного развития детей [18].

В настоящее время известен метод мониторинга деструктивных процессов в мозге у детей – технология «Нейро-тест» [22], с помощью которой определяют степень активности нейро-иммунного конфликта. Для этого исследуют комплекс показателей врожденного и приобретенного иммунитета, а именно, активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ), уровни аутоантител (аАТ) к ряду белков нервной ткани: основному белку миелина (ОБМ), белку S100, глиофибрилярному кислом белку (GFAP), и фактору роста нервов (ФРН).

Технология применяется для оценки активности иммунологически обусловленных деструктивных процессов у детей раннего возраста с ППНС и позволяет проводить доклиническую диагностику патологического деструктивного процесса в ткани мозга [18, 20]. «Нейро-тест» позволяет вести мониторинг проводимой терапии, оптимизировать график вакцинации, что приводит к снижению процента детей с декомпенсацией и в ряде случаев предотвращает переход в органические поражения нервной системы.

Однако проведение объективного контроля лечения и прогнозирования его результатов необходимо и для детей с уже сформировавшимися тяжелыми органическими поражениями нервной системы. Поэтому нами была проведена оценка технологии «Нейро-тест» для мониторинга терапии детей с тяжелыми органическими поражениями нервной системы в стационаре.

Обследовали 47 детей в возрасте от 1 года до 3,5 лет, находящихся в течение 3–5 недель на стационарном лечении в ГБУЗ «НПЦ детской психоневрологии ДЗМ» с различной неврологической патологией, сопровождающейся задержкой психомоторного развития (ЗПМР): последствиями ППНС гипоксически-ишемического генеза, различными формами ДЦП (спастическая диплегия, спастический тетрапарез, гемипарез), синдромальными

Таблица 6

Частота наблюдения детей у узких специалистов, абс (%)

Наблюдение у специалистов	Основная группа, n=32	Группа сравнения, n=25	p
Да	15 (46,9)	23 (92)	0,0003
Нет	17 (53,1)	2 (8)	0,0003
Невролог	12 (37,5)	21 (84)	0,0004
Аллерголог	1 (3,125)	0	>0,05
Хирург	1 (3,125)	1 (4)	>0,05
Окулист	2 (6,25)	2 (8)	>0,05
Педиатр	2 (6,25)	0	>0,05
ЛОП	0	1 (4)	>0,05
Онколог	0	1 (4)	>0,05
Кардиолог	0	2 (8)	>0,05
Ортопед	0	1 (4)	>0,05

формами задержки психомоторного развития, обусловленными наследственной и хромосомной патологией (генетически верифицированной и неверифицированной).

Оценку задержки психомоторного развития проводили по шкале А. Гезелла при поступлении в стационар и после проведения курса восстановительного лечения. Данная шкала имеет ряд особенностей для различных возрастных групп, что учитывали при проведении тестирования.

По результатам тестирования все дети были разделены на 2 группы. Дети, которые за время получения курса восстановительной терапии обретали новые навыки (не менее двух пунктов по шкале Гезелла), были расценены как имеющие «положительную клиническую динамику» психомоторного развития. Дети, обретавшие только один или ни одного навыка, были отнесены в группу «без клинической динамики».

В связи с нозологической и возрастной разнородностью обследуемых, оценка степени тяжести поражения ЦНС не проводилась ввиду отсутствия единой классификации степени ЗПМР для детей в возрасте от 1 года до 3,5 лет, а также динамичным и крайне индивидуальным развитием психомоторных навыков в этом возрасте. Более того, различия нозологических групп демонстрируют нецелесообразность их сравнения друг с другом.

Всем обследуемым детям проводили «Нейро-тест» в динамике 2-3 раза с промежутком не менее 10 дней.

Оценку степени тяжести патологического процесса в нервной ткани проводили согласно технологии «Нейро-тест» [22] (табл. 7); в случае выявления повышенных уровней аАТ диагностировали аутоиммунный компонент.

Определение уровней аАТ к ОБМ, S100, GFAP и ФРН осуществляли методом стандартного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов для полуколичественного определения идиотипических и антиидиотипических антител к нейроантигенам в сыворотке крови (ИФА-НЕЙРО-АТ) (ООО «Биофарм-тест») согласно инструкции фирмы-производителя.

Активность ЛЭ и α 1-ПИ определяли спектрофотометрическим методом с использованием наборов ЭЛАСТАЗА и АЛЬФА-1-ПИ (ООО «Биофарм-тест»).

Накопление и систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). Применяли анализ произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Все обследуемые дети с первого дня госпитализации получали восстановительное лечение, которое включало курс массажа, гимнастики, физиотерапевтических методов лечения (электролечение, грязе-, теплелечение, светолечение, бальнеотерапия и пр), медикаментозное лечение (внутримышечные инъекции препаратов актовегин, кортексин, церебролизин, глиатилин, и др), ИРТ, мануальную терапию, занятия с логопедом и прочее. Выбор спектра физиотерапевтического и медикаментозного лечения осуществляли индивидуально. Курс восстановительного лечения длился в среднем 21 день.

В зависимости от результатов «Нейро-теста» сформировали 3 группы детей (табл. 8).

Таблица 7

Оценка степени тяжести последствий перинатальных поражений ЦНС

Уровни аАТ1 и аАТ2 к антигенам нервной ткани	Активность ЛЭ, нмоль/(мин.мл)	Активность α 1-ПИ, ИЕ/мл	Заключение	
			Компенсаторный потенциал	Характеристика текущего деструктивного процесса в ткани мозга
В норме	105-200	25-35	В норме	Признаки последствий ППНС отсутствуют ¹
В норме или ниже нормы	201-250	>35	Достаточный	Легкая степень тяжести
		<35	Не достаточный	
В норме или ниже нормы	251-300	>35	Достаточный	Средняя степень тяжести
		25-35	Не достаточный	
		<25	Истощенный ²	
Выше нормы	251-300	>35	Достаточный	Тяжелая степень
		25-35	Не достаточный	
		<25	Истощенный ²	
	Выше 300	>45	Достаточный	
		<35	Истощенный ²	

Примечание: ¹ Аналогичные показатели могут быть у детей со сформированным дефектом нервной системы, у которых отсутствует текущий деструктивный процесс в мозге. ² Неблагоприятный прогностический признак в плане дальнейшего развития процесса.

I – с улучшением показателей в процессе лечения (госпитализации);

II – без значительных изменений «Нейро-теста»;

III – с ухудшением показателей в процессе лечения (госпитализации).

Каждая из групп была разделена на две подгруппы:

A – с положительной клинической динамикой после курса восстановительного лечения;

B – без существенной клинической динамики после курса восстановительного лечения.

Показатели «Нейро-теста», соответствующие норме и легкой степени тяжести рассматривались нами как условно «благоприятные», а средней и тяжелой степени считались условно «неблагоприятными».

IA. В группе с улучшением показателей «Нейро-теста» ($n = 14$) все дети, кроме одного ребенка, имели положительную клиническую динамику (выявлена статистически значимая связь между улучшением показателей «Нейро-теста» и положительной клинической динамикой, уровень значимости $p=0,004$). Интересно, что в начале лечения у 10 детей (76,9%) показатели были «неблагоприятными». Кроме того, у шести детей (46,2%) при первом заборе крови был выявлен аутоиммунный компонент. К концу госпитализации в четырех случаях уровни антител вернулись к норме, а в одном наблюдении аАТ снизились, но не достигли нормальных значений, в пяти случаях к концу лечения показатели полностью нормализовались.

По данному исследованию видно, что выраженный нейроиммунный конфликт не является предиктором неэффективности проводимой терапии. Напротив, в процессе лечения может даже наблюдаться коррекция выявляемых биохимических и иммунохимических нарушений, сопровождающаяся позитивной клинической динамикой. Не исключено даже, что повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера может создавать своего рода «терапевтическое окно», при котором различные нейротропные препараты будут лучше проникать в ЦНС и их действие окажется более эффективным.

IB. Только у одного ребенка с положительной динамикой «Нейро-теста» не отмечено улучшения состояния в процессе стационарного лечения. Этот ребенок имел синдромальную форму задержки психомоторного развития, а потому клиническая эффективность восстановительного лечения в данном конкретном случае несколько ограничена.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать один важный вывод: наблюдаемое в процессе лечения улучшение показателей «Нейро-теста», свидетельствующее об уменьшении активности или устранении нейроиммунного конфликта почти всегда сопровождается улучшением клинического состояния ребенка с выраженной органической патологией ЦНС.

IIA. В то же время положительная клиническая динамика еще не свидетельствует об обязательном улуч-

шении показателей «Нейро-теста». Так, мы наблюдали группу детей со стабильными показателями «Нейро-теста» и положительной клинической динамикой ($n = 11$) (табл. 8). Правда, у большинства из них (88,9%) выраженных отклонений показателей «Нейро-теста» в начале лечения не наблюдалось – у восьми детей легкая степень тяжести, у одного – норма. В процессе реабилитации у двоих детей по определяемым показателям наблюдается положительная динамика, хотя степень тяжести остается та же (легкая). Только в двух наблюдениях в данной группе выявлена средняя тяжесть по «Нейро-тесту». Однако оба ребенка в анамнезе имели легкую степень ППНС, и на момент госпитализации имели минимальные отклонения статико-моторных функций.

IIБ. Под нашим наблюдением также была небольшая группа детей ($n = 5$), показатели «Нейро-теста» которых соответствовали деструктивному процессу в ткани мозга легкой степени тяжести, но они были резистентны к проводимому лечению. Два пациента имели признаки наличия генетических (нейрометаболических) заболеваний, были консультированы генетиком и направлены на дополнительные обследования в МГНЦ (Московский Генетический Научный Центр). Двое детей имели подтвержденный диагноз врожденных пороков развития головного мозга (лиссэнцефалия, голопроэнцефалия). Так же в группу детей, где не наблюдалось ни изменений по «Нейро-тесту», ни клинической динамики, был включен пациент с подтвержденным диагнозом митохондриальной энцефаломиопатии, который поступил в стационар в острый период психоневрологического заболевания (тяжелая степень тяжести с аутоиммунным компонентом).

Складывается впечатление, что отсутствие положительной динамики измененных показателей «Нейро-теста» при резистентности к терапии позволяют заподозрить у ребенка генетически обусловленную патологию. Несмотря на разнообразие нозологических форм, нужно подчеркнуть, что в клинике не все генетические заболевания и синдромальные состояния остаются клинически стабильными, многие генетические заболевания, сопровождающиеся поражением ЦНС, поддаются коррекции, хотя зачастую требуют специфического лечения. Взаимосвязь нейроиммунных взаимо-

Таблица 8

Клиническая динамика в зависимости от результатов «Нейро-теста»

Группы	Динамика	n	%
I	A	13	92,9
	B	1	7,1
II	A	11	68,8
	B	5	31,2
III	A	6	35,3
	B	11	64,7

действий и различной генетически обусловленной патологии ЦНС, нейрометаболическими заболеваниями, вероятно, может явиться предметом отдельного изучения. Нельзя исключить, что активные реабилитационные мероприятия при отсутствии вовремя выявленного нейрометаболического заболевания могут усугубить клиническую картину, что приведет к усилению нейроиммунного конфликта.

ША. У части детей ($n=17$) в процессе стационарного лечения было отмечено ухудшение показателей «Нейро-теста». Из них только у 6 детей наблюдалась положительная клиническая динамика. Среди них оказались 4 человека с диагнозом резидуальная энцефалопатия, и по одному пациенту с ДЦП и последствиями ППНС. Следует отметить, что в этой группе на момент поступления у всех детей показатели были в пределах нормы или соответствовали деструктивному процессу легкой степени тяжести, однако в процессе лечения в 4 случаях (66,7%) присоединился аутоиммунный компонент. При детальном анализе историй болезни детей этой группы выявлено, что в процессе лечения у одного из детей прорезывались зубы, что могло повлиять на результаты анализа. Еще у троих пациентов был острый ринит без дополнительных признаков ОРВИ. В данных наблюдениях проявления были не выражены, лечение продолжалось (что позволило нам включить этих детей в исследуемую группу), однако они могли повлиять на результаты повторных анализов. У одного из детей забор крови был проведен трижды в течение госпитализации, отмечено ухудшение показателей с легкой до средней степени тяжести, но присоединившийся в процессе лечения аутоиммунный компонент, по результатам третьего анализа ушел. В этом случае ухудшение показателей «Нейро-теста» с дальнейшим их возвращением к исходным может отражать реакцию иммунной системы ребенка на начало проводимого лечения. Не исключено, что наблюдаемые случаи ухудшения показателей «Нейро-теста» связаны с реакцией организма на широкий спектр реабилитационных процедур, и по окончании проводимого лечения могут приходить в норму, что тоже требует отдельного изучения.

ШБ. У 11 детей наблюдалось отсутствие положительной клинической динамики, сочетающееся с ухудшением показателей «Нейро-теста». До начала стационарного лечения 10 детей имели показатели, соответствующие легкой степени тяжести деструктивного процесса (часть этих детей, по-видимому, имела резидуальную стадию ДЦП со сформированным клинически стабильным симптомокомплексом), у одного ребенка с задержкой речевого развития были нормальные показатели «Нейро-теста». Нормальная или чуть увеличенная активность ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ в крови в сочетании с нормальными или пониженными уровнями аАТ к нейроантгенам (т.е. без присоединения аутоиммунного компонента), так называемая немая кровь, характерна для периода, когда очаг органического поражения в мозге сформирован и активный нейроиммунный конфликт отсутствует.

В процессе лечения у пяти детей произошло ухудшение показателей «Нейро-теста» до средней степени тяжести и у четырех – до тяжелой. У одного ребенка легкая степень тяжести переходит в среднюю в середине лечения, затем снова возвращается к легкой, но при этом присоединяется аутоиммунный компонент, что так же можно расценить как ухудшение результатов анализа. Аутоиммунный компонент той или иной степени выраженности обнаруживается в 72,8% случаев, причем у всех пациентов его возникновение диагностируется уже после начала лечения при повторном взятии крови.

Как и в предыдущих наблюдениях, не исключено, что массивная реабилитационная терапия, проводимая без биохимического мониторинга, иногда может стимулировать аутоиммунные и деструктивные процессы в нервной ткани, а не воздействовать на восстановительный потенциал ребенка.

С другой стороны, обращает на себя внимание, что в данной группе 5 пациентов имели синдром ДЦП и были консультированы генетиком. У них были выявлены показания к дополнительному генетическому обследованию на нервно-мышечные заболевания (двое детей), синдромальные формы задержки психомоторного развития (двое детей). Одному пациенту был выставлен диагноз гипергомоцистеинемии, обусловившей развитие ОНМК. Таким образом, и здесь половина детей имеет или подозрительна на наличие генетических заболеваний, а ухудшение показателей «Нейро-теста», вероятно, может отражать некоторые прогрессирующие патологические обменные и нейрометаболические процессы, сопровождающие разнородную группу генетически детерминированных заболеваний и состояний.

Проведенное исследование показало, что активный нейроиммунный конфликт у ребенка с выраженным органическим поражением нервной системы не только не является предиктором отсутствия эффективности проводимой терапии, а напротив, свидетельствует, вероятно, о том, что коррективка этого конфликта в процессе различных терапевтических мероприятий является резервом для достижения положительной клинической динамики. Более того, есть основания полагать, что выраженные изменения показателей «Нейро-теста», особенно наличие повышенного содержания аАТ к антигенам нервной ткани, свидетельствующие об активном нейроиммунном конфликте, требуют быстрее проведения комплекса терапевтических мероприятий, позволяющих, этот процесс остановить.

Не до конца ясна причина наблюдаемого у небольшой части пациентов ухудшения показателей «Нейро-теста», что чаще всего сопровождается отсутствием положительной клинической динамики. Возможно, не все дети данной группы способны адекватно отреагировать на широкий спектр проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий и в ряде случаев этот комплекс может иметь негативные последствия.

Отдельную группу составляют дети с различными нейрометаболическими заболеваниями. Естественно,

при отсутствии специфической терапии эффективность проводимого лечения ограничена и соответственно показатели «Нейро-теста» не имеют тенденции к улучшению.

Поэтому, есть основания полагать, что вопрос биохимического мониторинга терапии органических поражений ЦНС у детей чрезвычайно важен и требует дальнейшего изучения.

Интересные результаты были получены нами при изучении отдалённых неврологических последствий у детей от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД), который является одним из самых распространённых осложнений беременности.

Поводом для данного исследования послужил выявленный факт повышения у таких детей уровней АТ1 и АТ2 к нейроантигенам (табл. 9). Следует отметить, что у большинства детей отмечалось сочетанное повышение уровней АТ1 и/или АТ2 к нескольким из белков, представленных в тест-системе. Количество повышенных показателей на один анализ (АТ1 или АТ2 к белкам ОБМ, S100, GFAP, ОБМ и ФРН) составляло от 2 до 8, в среднем 4 показателя на человека. Таким образом, показано, что в группе ГСД достоверно больше детей с выраженными иммунологическими нарушениями, что может не только являться признаком неврологических нарушений, но и усугублять течение патологического процесса.

В литературе есть данные о тератогенном эффекте гипергликемии во время беременности на развитие нервной трубки в период эмбриогенеза [23]. Эти работы послужили развитию исследований влияния диабетического состояния матери на регуляцию генов группы NTD (neural tube defects genes), нарушение экспрессии которых приводит к нарушению развития нервной трубки, различным формам патологии нервной системы, в том числе к нарушениям когнитивных функций у детей раннего возраста [24]. В целом, на сегодняшний день эта группа состоит почти из 400 различных генов. При диабетическом состоянии матери наблюдается изменение экспрессии лишь небольшой части этих генов, задействованных, главным образом, в регуляции Notch, Wnt и Hedgehog сигнальных путей. Несмотря на широкую связь этих сигнальных путей с процессами морфогенеза всех органов и тканей в период эмбрионального развития, некоторые их элементы являются критическими регуляторами нейрогенеза и миграции клеток нейроэпителия [25, 26].

Имеются данные о том, что у эмбрионов от матерей с ГСД значительно снижен уровень белка Pax3, отвеча-

ющего за выживаемость (ингибирование апоптоза) нейроэпителиальных клеток и их прогениторов. Также этот белок критически важен для миграции клеток в процессе морфогенеза сердечной мышцы, и его уровень так же снижен у детей с кардиомиопатией, которая сочетается с нейропатией [27].

Показано, что риск развития нарушений нейроморфогенеза и патологии нервной системы выше у беременных женщин, у которых в первом триместре выявляется уровень глюкозы в пределах 250–400 мг/дЛ [28].

Имеющиеся в литературе данные относительно нарушений развития нервной системы при гипергликемии у матери касаются, в первую очередь, молекулярных механизмов таких нарушений. Что же касается клинических исследований детей от матерей с ГСД, особенно в возрасте старше 3 лет, то их явно недостаточно. В то же время есть все основания полагать, что у таких детей будут чаще, чем в популяции, наблюдаться различные отклонения со стороны нервной системы.

Для ответа на этот вопрос было обследовано 74 ребенка возрастом 4–12 лет, рожденных матерями с ГСД. В группу контроля вошли 26 детей от здоровых матерей без эндокринной патологии во время беременности.

Роды, послеродовое наблюдение и последующее клиническое наблюдение за детьми в возрасте 4–12 лет проводили на базе роддома ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗ г. Москвы. Все дети проходили осмотр педиатра, детского невролога, им проводили инструментальные обследования (ЭхоКГ, УЗИ), изучались амбулаторные карты из детских поликлиник по месту жительства.

Изучение катамнеза обследуемых детей показало, что у 28,4% из них ($n=21$) на первом году жизни имелись неврологические (ЗРР и/или ЗПМР у 19 детей, фебрильные судороги у 1 ребёнка) и ортопедические (у 2 детей) нарушения. В то время как в группе контроля выявлено 2 случая ЗРР (7,7%, $p=0,032$).

При катамнестическом обследовании детей в возрасте 4–12 лет отклонения в соматическом и нервно-психическом состоянии выявлены примерно у половины детей группы от матерей с ГСД (52,7%, 39 человек) и у трети (34,6%, 9 человек) в контрольной. Часть детей имела как соматические, так и неврологические нарушения.

Процент соматической патологии был одинаков в группе ГСД и контрольной (33,8% и 34,6%). Чаще всего встречались ожирение (6 человек), бронхиальная астма и поллиноз (4 человека), кардиологические заболевания (3 человека), нарушения зрения (3 человека).

Таблица 9

Количество детей с показателями «Нейро-теста», выходящими за референсные значения

Группа	n	АТ, повышенные уровни	ЛЭ, повышенные уровни	α1-ПИ	
				повышенные уровни	пониженные уровни
ГСД	74	19 (25,7%)*	41 (55, 4%)	45 (60,8%)	5 (6,8%)
контроль	26	1 (3,8%)	12 (46%)	11 (42,3%)	1 (3,8%)

Примечание: * – $p=0,033$ по сравнению с группой контроля

При этом каких-либо особенностей соматической патологии у детей от матерей с ГСД по сравнению с детьми контрольной группы не наблюдалось.

Отмечена значительная разница в частоте встречаемости нервно-психических отклонений у детей от матерей с ГСД и контрольной группе. Так в исследуемой группе у 43,2% детей наблюдалась различная нервно-психическая патология, в то время как в контрольной группе такая патология наблюдалась лишь у 11,5% детей ($p=0,002$), что еще раз косвенно подтверждает неблагоприятное влияние гипергликемии во время беременности. При разделении данной группы на две возрастные подгруппы (4–7 лет и 8–12 лет) наблюдали худшие показатели здоровья у детей более младшего возраста, причем различия по встречаемости нервно-психической патологии (66,7% у детей 4–7 лет и 31,7% у детей 8–12 лет) были достоверны ($p=0,003$).

В заключении можно сделать вывод о том, что проведение углубленного обследования матерей и новорожденных детей с помощью нейроиммунологических методов исследования позволяет улучшить исходы беременности и родов, а также состояние здоровья детей.

Список литературы

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н., Леонов С.А., Огрызко Е.В., Титова И.А., Харьковская Т.Л., Чумарина В.Ж., Ден Нам Пак. *Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник*. Москва: Росстат, 2019. 170 с.
2. Соколовская Т.А. Вклад перинатальных причин и формирование детской инвалидности. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2008; 4(8): 1–10.
3. Прусаков В.Ф., Морозова Е.А., Марулина В.И., Белоусова М.В., Уткузова М.А., Гамирова Р.Г., Князева О.В., Морозов Д.В., Зайкова Ф.М. Роль перинатальных повреждений нервной системы в формировании неврологической патологии детского возраста. *Вестник современной клинической медицины*. 2016; 9(2): 65–70. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).65-70
4. Лазуренко С.Б. Особенности формирования психики у младенцев с нарушениями здоровья различной этиологии. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(1): 4–9.
5. Барашнев, Ю.И. Перинатальные поражения головного мозга у новорожденных и детей раннего детского возраста: патогенетические механизмы и принципы терапии. *Здравоохранение и медицинская техника*. 2005; 9: 60–62.
6. Немцова С.А. Современные принципы комплексной диагностики и реабилитации перинатальных поражений нервной системы и их последствий. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017; 117(3): 40–49. DOI: 10.17116/jnevro20171173140-49
7. Зубовская Е.Т., Вильчук К.У., Курлович И.В., Белуга М.В., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н., Овчинникова Л.Ф. Диагностика нарушений иммунного механизма у женщин с осложненным течением беременности. *Медицинские новости*. 2018; 5(284): 11–15.
8. Панова М.С., Панченко А.С. Маркеры повреждения центральной нервной системы у детей. Современное состояние проблемы. *Педиатр*. 2020; 11(3): 93–99. DOI: 10.17816/PED11393-99
9. Poletaev AV. The immunological homunculus (immunculus) in normal state and pathology. *Biochemistry (Mosc)*. 2002; 67(5): 600–608. DOI: 10.1023/a:1015514732179
10. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. *Имунохимический анализ неспецифических антигенов*. Москва: Медицина, 2000. 416 с.
11. Landor M. Maternal-fetal transfer of immunoglobulins. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 1995; 74(4): 279–283.
12. Нюхнин М.А., Замалева Р.С., Мальцева Л.И. Клиническое значение регуляторных аутоантител у женщин с отягощенным акушерским анамнезом. *Казанский медицинский журнал*. 2007; 88(1): 49–51.
13. Макаров О.В., Осипова Н.А., Полетаев А.Б. Клиническое значение аутоантител в диагностике гестоза. *Медицина. XXI век*. 2009; 14(1): 28–32.
14. Vabishchevich N.K., Klyushnik T.P., Turkova I.L., Danilovskaya E.V., Kozlova I.A., Bashina V.M., Simashkova N.V. Correlation between the level of autoantibodies to nerve growth factor and clinical features of schizophrenia in children. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2000; 30(2): 119–121.
15. Акуленко Л.В., Манухин И.Б., Мачарашвили Т.К. Причины низкой эффективности пренатальной диагностики генетической патологии плода. *Проблемы репродукции*. 2015; 21(4): 114–120.
16. Акуленко Л.В., Золотухина Т.В., Манухин И.Б. Дородовая профилактика генетической патологии плода. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 292 с.
17. Соболев В.А., Прошин В.А., Саввин Ю.Н., Златовратская Т.В., Радзинский В.Е., Галина Т.В., Теблосова Л.Т., Борисова Т.Л., Беседина М.В., Морозов С.Г. Содержание аутоантител к белкам нервной ткани и их фракциям у матерей как критерий оценки состояния здоровья детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2004; 83(5): 44–49.
18. Папышева О.В., Беседина М.В., Морозов С.Г., Кожевникова Е.Н., Златовратская Т.В., Проценко А.М., Грибова И.Е., Проценко А.Н. Влияние материнских аутоантител к белкам нервной ткани на состояние нервной системы новорожденных и детей раннего возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013; 12(3): 25–31.
19. Морозов С.Г., Радзинский В.Е., Соболев В.А. *Метод ЭЛИ-Тест-1 в оценке условий развития эмбриона и плода. Информационное письмо*. Москва, 2004.
20. Кожевникова Е.Н., Петкевич Н.П., Черкасова С.В., Чугунова О.Л., Батышева Т.Т., Морозов С.Г. Прогноз эффективности терапии у детей с перинатальными поражениями нервной системы. *Патогенез*. 2016; 14(4): 57–62.
21. Морозов С.Г., Кожевникова Е.Н., Петкевич Н.П., Иншакова В.М., Ключник Т.П., Сидякин А.А. Нейроиммунный статус детей с перинатальной патологией нервной системы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13(5): 33–39.
22. Ключник Т.П., Морозов С.Г. Лабораторная диагностика последствий перинатальных поражений нервной системы: технология «Нейро-тест». *Психиатрия*. 2010; 3(45): 13–17.
23. Папышева О.В., Захарова И.А., Проценко А.М., Будыкина Т.С., Морозов С.Г., Кожевникова Е.Н. Аутоиммунные нарушения у матери с сахарным диабетом в генезе перинатальной патологии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018; 17(4): 111–119. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-111-119
24. Pavlinkova G, Salbaum JM, Kappen C. Maternal diabetes alters transcriptional programs in the developing embryo. *BMC Genomics*. 2009; 10: 274. DOI: 10.1186/1471-2164-10-274
25. Cai S., Qiu A., Broekman B.F., Wong E.Q., Gluckman P.D., Godfrey K.M., Saw S.M., Soh S.E., Kwek K., Chong Y.S., Meaney M.J., Kramer M.S., Rifkin-Graboi A; GUSTO study group. The Influence of Gestational Diabetes on Neurodevelopment of Children in the First Two Years of Life: A Prospective Study. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0162113. DOI: 10.1371/journal.pone.0162113
26. Chappell J.H.Jr., Wang X.D., Loeken M.R. Diabetes and apoptosis: neural crest cells and neural tube. *Apoptosis*. 2009; 14(12): 1472–1483. DOI: 10.1007/s10495-009-0338-6
27. Morgan S.C., Relaix F., Sandell L.L., Loeken M.R. Oxidative stress during diabetic pregnancy disrupts cardiac neural crest migration and causes outflow tract defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol*. 2008; 82(6): 453–463. DOI: 10.1002/bdra.20457
28. Salbaum J.M., Kappen C. Neural tube defect genes and maternal diabetes during pregnancy. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol*. 2010; 88(8): 601–611. DOI: 10.1002/bdra.20680

References

1. Ageeva L.I., Alexandrova G.A., Zaichenko N.M., Kirillova G.N., Leonov S.A., Ogryzko E.V., Titova I.A., Kharkova T.L., Chumarina V.Zh., Den Nam Pak. *IHealth care in Russia 2019. Statistical compendium*. Moscow: Rosstat, 2019. 170 p. (in Russian)
2. Sokolovskaya T.A. [Contribution of perinatal reasons in formation of children's physical disability]. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social Aspects of Public Health]*. 2008; 4(8): 4. (in Russian)
3. Prusakov V.F., Morozova E.A., Marulina V.I., Belousova M.V., Utkuzova M.A., Gamirova R.G., Knyazeva O.V., Morozov D.V., Zaikova F.M. [The role of perinatal injuries of the nervous system in the formation of neurological pathology of childhood]. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny [Bulletin of Modern Clinical Med-*

- icine*. 2016; 9(2): 65–70. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).65-70 (in Russian)
4. Lazurenko S.B. [Features of the formation of the psyche in infants with health disorders of various etiologies]. *Rossiyskii pediatricheskii zhurnal [Russian Pediatric Journal]*. 2015; 18(1): 4–9. (in Russian)
 5. Barashnev Yu.I. [Perinatal brain lesions in newborns and young children: pathogenetic mechanisms and principles of therapy]. *Zdravookhraneniye i meditsinskaya tekhnika [Healthcare and Medical Technology]*. 2005; 9: 60–62. (in Russian)
 6. Nemkova S.A. [Modern principles of complex diagnostics and rehabilitation of perinatal lesions of the nervous system and their consequences]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2017; 117(3): 40–49. DOI: 10.17116/jnevro20171173140-49 (in Russian)
 7. Zubovskaya E.T., Vilchuk K.U., Kurlovich I.V., Beluga M.V., Mitroshenko I.V., Yurkevich T.Yu., Demidova R.N., Ovchinnikova L.F. [Diagnosis of disorders of the immune mechanism in women with complicated pregnancy]. *Meditsinskiye novosti [Medical News]*. 2018; 5(284): 11–15. (in Russian)
 8. Panova M.S., Panchenko A.S. [Markers of damage to the central nervous system in children. Current state of the problem]. *Pediatr [Pediatrician]*. 2020; 11(3): 93–99. DOI: 10.17816/PED11393-99 (in Russian)
 9. Poletaev A.B. The immunological homunculus (immunculus) in normal state and pathology. *Biochemistry (Mosc)*. 2002; 67(5): 600–608. DOI: 10.1023/a:1015514732179
 10. Chekhonin V.P., Dmitrieva T.B., Zhirkov Yu.A. [Immunochemical analysis of neurospecific antigens]. Moscow: Meditsina, 2000. 416 p. (in Russian)
 11. Landor M. Maternal-fetal transfer of immunoglobulins. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1995; 74(4): 279–283; quiz 284.
 12. Nyukhnin M.A., Zamaleeva R.S., Maltseva L.I. [Clinical significance of regulatory autoantibodies in women with a burdened obstetric history]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2007; 88(1): 49–51. (in Russian)
 13. Makarov O.V., Osipova N.A., Poletaev A.B. [The clinical significance of autoantibodies in the diagnosis of gestosis]. *Meditsina. XXI vek [The Medicine. XXI Century]*. 2009; 14(1): 28–32. (in Russian)
 14. Vabishchevich N.K., Klyushnik T.P., Turkova I.L., Danilovskaya E.V., Kozlova I.A., Bashina V.M., Simashkova N.V. Correlation between the level of autoantibodies to nerve growth factor and clinical features of schizophrenia in children. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2000; 30(2): 119–121.
 15. Akulenko L.V., Manukhin I.B., Macharashvili T.K. [Reasons for the low efficiency of prenatal diagnosis of fetal genetic pathology]. *Problemy reproduktivnoy [Russian Journal of Human Reproduction]*. 2015; 21(4): 114–120. (in Russian)
 16. Akulenko L.V., Zolotukhina T.V., Manukhin I.B. [Prenatal prevention of genetic pathology of the fetus]. Moscow: GEOTARMedia, 2013. 292 p. (in Russian)
 17. Sobolev V.A., Proshin V.A., Savvin Yu.N., Zlatovratskaya T.V., Radzinsky V.E., Galina T.V., Tebloeva L.T., Borisova T.L., Besedina M.V., Morozov S.G. [The content of autoantibodies to nervous tissue proteins and their fractions in mothers as a criterion for assessing the health status of children]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]*. 2004; 83(5): 44–49. (in Russian)
 18. Papyshva O.V., Besedina M.V., Morozov S.G., Kozhevnikova E.N., Zlatovratskaya T.V., Protsenko A.M., Gribova I.E., Protsenko A.N. [The effect of maternal autoantibodies to nervous tissue proteins on the state of the nervous system of newborns and children of early age] // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2013; 12(3): 25–31 (in Russian)
 19. Morozov S.G., Radzinsky V.E., Sobolev V.A. [ELI-P-Test-1 method in assessing the conditions for the development of the embryo and fetus]. *Informatsion Letr*. Moscow, 2004. (in Russian)
 20. Kozhevnikova E.N., Petkevich N.P., Cherkasova S.V., Chugunova O.L., Batysheva T.T., Morozov S.G. [Prognosis of the effectiveness of therapy in children with perinatal lesions of the nervous system]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2016; 14(4): 57–62. (in Russian)
 21. Morozov S.G., Kozhevnikova E.N., Petkevich N.P., Inshakova V.M., Klyushnik T.P., Sidiyakin A.A. [Neuroimmune status of children with perinatal pathology of the nervous system]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2014; 13(5): 33–39. (in Russian)
 22. Klyushnik T.P., Morozov S.G. [Laboratory diagnostics of the consequences of perinatal lesions of the nervous system: «Neuro-test» technology]. *Psichiatriya [Psychiatry]*. 2010; 3(45): 13–17. (in Russian)
 23. Papyshva O.V., Zakharova I.A., Protsenko A.M., Budykina T.S., Morozov S.G., Kozhevnikova E.N. [Autoimmune disorders in a mother with diabetes mellitus in the genesis of perinatal pathology]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2018; 17(4): 111–119. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-111-119. (in Russian)
 24. Pavlinkova G, Salbaum JM, Kappen C. Maternal diabetes alters transcriptional programs in the developing embryo. *BMC Genomics*. 2009; 10: 274. DOI: 10.1186/1471-2164-10-274
 25. Cai S., Qiu A., Broekman B.F., Wong E.Q., Gluckman P.D., Godfrey K.M., Saw S.M., Soh S.E., Kwek K., Chong Y.S., Meaney M.J., Kramer M.S., Rifkin-Graboi A; GUSTO study group. The Influence of Gestational Diabetes on Neurodevelopment of Children in the First Two Years of Life: A Prospective Study. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0162113. DOI: 10.1371/journal.pone.0162113
 26. Chappell J.H.Jr., Wang X.D., Loeken M.R. Diabetes and apoptosis: neural crest cells and neural tube. *Apoptosis*. 2009; 14(12): 1472–1483. DOI: 10.1007/s10495-009-0338-6
 27. Morgan S.C., Relaix F., Sandell L.L., Loeken M.R. Oxidative stress during diabetic pregnancy disrupts cardiac neural crest migration and causes outflow tract defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2008; 82(6): 453–463. DOI: 10.1002/bdra.20457
 28. Salbaum J.M., Kappen C. Neural tube defect genes and maternal diabetes during pregnancy. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2010; 88(8): 601–611. DOI: 10.1002/bdra.20680

Сведения об авторах:

Морозов Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-5822-5729>

Лобанов Александр Владимирович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-5159-3227>

Кожевникова Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-аналитического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-5965-5592>

Швецова Мария Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Крылова Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог отделения клинической и экспериментальной иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №29 имени Н.Э.Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»

Лобанова Наталья Николаевна — младший научный сотрудник научно-аналитического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-5860-0453>

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»; <https://orcid.org/0000-0002-5648-4214>