

Пути коррекции изменений иммунного гомеостаза во время беременности с оценкой состояния здоровья потомства*

Морозов С.Г.^{1,2}, Кожевникова Е.Н.¹, Кадашева О.Б.², Петкевич Н.П.¹, Лобанов А.В.³, Мурашев А.Н.³, Сидякин А.А.², Захарова И.А.¹, Грибова И.Е.², Иншакова В.М.¹

¹ — НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва, Российская Федерация

² — Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация

³ — Пущинский государственный университет, Пущино, Российская Федерация

В настоящее время получено много данных, свидетельствующих об участии гуморальных и клеточных иммунных механизмов в регуляции развития эмбриона и плода [1, 2]. Так, например, внутриутробное развитие регулируется многими лимфокинами, активностью плацентарных NK-клеток, балансом Th1-/Th2-лимфоцитов [3]. Показано, что уровень некоторых материнских аутоантител (аАТ) класса иммуноглобулинов G, трансплацентарно проникающих к плоду, является важным условием нормального развития эмбриона и плода [Denenberg V., 1991; Takeuchi S., 1990]. Причем в процессах проникновения таких аАТ к плоду задействованы механизмы активного транспорта [4]. Поэтому изучение материнских аАТ различной направленности определили новые подходы к оценке развития эмбриона и плода [5, 6].

Естественные аАТ способны выступать в качестве регуляторов множества событий на молекулярном и клеточном уровне. Концентрация таких аАТ различной специфичности в кровотоке имеет определенные физиологические границы, и выход за их пределы может приводить к различным патологическим процессам [1, 7—14]. По данным ряда исследований, повышенное содержание этих аАТ может индуцировать нарушения гомеостатического равновесия и вызывать вначале обратимые морфофункциональные изменения при отсутствии каких-либо клинических проявлений, в том числе и в нервной системе, а длительное их воздействие может привести к тяжелым поражениям различных органов и систем [1]. Поэтому изменения в спектре материнских аАТ могут оказывать негативное воздействие на закладку органов и тканей плода.

Нами была проведена серия экспериментов по изучению влияния повышенного содержания материнских антител к отдельным белкам нервной ткани на развитие потомства. Показано негативное влияние повышенного уровня антител к основному белку миелина (ОБМ), фактору роста нервов (ФРН) и белку мозга S100 на развитие нервной системы потомства [15—17].

Так, после иммунизации самок мышей ОБМ (группа 1) и ФРН (группа 2) проводили их спаривание на фоне высоких титров антител. После рождения мышат проводили оценку их развития [16]. Во всех группах мышат отмечалось повышение уровней антител к тем антигенам, которыми были иммунизированы их матери. Животные

с максимально высокими уровнями антител к ФРН оказались менее жизнеспособными и погибали к 3-му дню эксперимента. У животных в 1-й группе отмечалось уменьшение продолжительности беременности по сравнению с нормальными сроками (21 день) на 5 дней. У половины мышат отмечался тремор задних конечностей, который купировался к концу первого месяца. Для мышат с сильно повышенными уровнями антител к ОБМ были характерны парезы задних конечностей. Отмечалось отставание физического развития, мышечной силы и координации движений у мышат от самок с высокими уровнями антител к ОБМ. При оценке способности к обучению в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) фиксировали время до взятия корма, так же оценивали способность к сохранению приобретенного навыка путем однократного тестирования через 21 день. Установлено, что к 6-му дню достоверно большее время требовалось мышатам из группы ФРН по сравнению с контрольной группой, в группе ОБМ время до взятия пищи было больше в 1,5 раза, чем у контрольной группы. Как показало повторное тестирование, в обеих опытных группах данный навык был полностью утрачен спустя 3 недели, в группе контроля навык был частично сохранен. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи физических и неврологических отклонений у мышат с повышенными уровнями антител к ОБМ и ФРН у их матерей.

Разработанный протокол иммунизации и садки животных позволял достигать пика уровня антител к ФРН в организме самок на 1-е (группа ФРН1), 3-и (группа ФРН3) сутки эмбрионального развития потомства. Наиболее значимым изменением соматического развития мышей с высоким уровнем материнских антител к ФРН было отставание в наборе массы тела, более сильно выраженное в группе ФРН1 (пик антител на 1-е сутки эмбриогенеза). У мышей экспериментальных групп были выявлены отставания в формировании поведения, обеспечивающего обретение опоры передними конечностями на основе тактильной чувствительности. У животных группы ФРН1 нарушения были показаны на 10-е и 11-е сутки постнатального развития, а у мышей группы ФРН3 — на 10-е сутки. В группе ФРН1 координация передних конечностей была хуже, чем в группе ФРН3 на 11-е сутки. Формирование сложных координаций движений изучалось по развитию способности мышей спускаться по вертикаль-

* Работа поддержана Грантом РФФИ 12-06-00803.

ному канату. Было показано, что в группе ФРН1 достоверно меньше животных могло спуститься по канату на 14-е, 15-е и 16-е сутки, в группе ФРН3 — на 15-е и 16-е сутки. Интересные результаты получены при исследовании в первые дни жизни тактильного контакта потомства и матерей, которое обеспечивает выживание пойкилотермных мышат, препятствуя переохлаждению, и является необходимым условием для реализации поведения сосания молока. Наблюдаемое поведение является провизорным и угасает по мере выростания шерсти и усложнения пищевого поведения у животных, обычно начиная с 6-х суток постнатального развития. У мышей экспериментальных групп происходила задержка в возникновении второй фазы поведения на 6-е и 7-е сутки постнатального развития в сравнении с контролем (рис. 1). Появление шерстного покрова и рост резцов у мышей этих групп относительно контроля не изменялись, поэтому выявленный инфантилизм являлся следствием специфических нарушений в созревании мозга. Нарушение формирования поведения тактильного контакта потомства и матерей в онтогенезе может являться одним из признаков дальнейшего нейропсихического дизонтогенеза, как это было показано при изучении экспериментальной модели шизофрении на крысах.

Таким образом, в нашем исследовании была выявлена специфика нарушения постнатального развития у мышей, в зависимости от динамики уровня АТ к ФРН на разных сроках раннего эмбриогенеза. Полученные результаты иллюстрируют важную регуляторную роль ФРН в закладке нервной системы у животных. Установлено, что максимум концентрации антител к ФРН на 1-е сутки эмбрионального развития в сравнении с пиком на 3-и сутки, вызывает больше нарушений в формировании ранних поведенческих актов и более выраженные аномалии в соматическом созревании. Инфантильность в развитии контактов потомства с их матерями, которая выявлена у опытных мышей, может являться признаком серьезного психического дизонтогенеза.

Получено много материала о влиянии повышенного уровня материнских антител к белку мозга S100B на развитие потомства (неопубликованные данные). У мышат от иммунизированных данным белком матерей наблюдалась проблема в весе вместе с задержкой и отклонениями в созревании многих нейроповеденческих систем, которые должны развиваться вскоре после рождения в качестве фона для последующего развития более сложного поведения. Эти аномалии включали в себя проблемы и дефицита зрительных способностей (например, открытия глаз и зрительной ориентации), нарушения соматосенсорных ответов (лестничные, кровельные и хватательные рефлексы), позы реакций (выравнивание поверхности, отрицательный геотаксис), мышечной силы (сила хвата) и локомоции (развитие конечностей, цепляние и скалолазание, координация движений). У таких мышат также наблюдались некоторые симптомы дисфункции головного мозга (например, задние конечности крепко сжаты или беспомощны, что демонстрирует симптомы нервно-мышечной слабости и недостаточно для обеспечения двигательной активности), проблемы с меховым покрытием, прорезыванием верхних резцов и появлением паховых сосков.

Материнский белок S100B также определяет созревание у потомства систем, которые регулируют обучение/ориентирующее поведение. Дефицит поступления

материнского белка S100B может определить развитие у потомства поведения, связанного с меньшей настороженностью (страх или беспокойство); они ведут себя как опытные в новой среде и с увеличенным любопытством участвуют в исследовании новых территорий. Мышата от иммунизированных матерей более быстро принимали решение спускаться по скале в чистую или незнакомую клетку и равное время на изучение новых мест (в «чистой» зоне лабиринта) и на восхождение в «домашнюю точку» в ходе каждого испытания в Y-лабиринте. Такое поведение может быть связано с усилением поиска новых ощущений или 'бездомного' фенотипа из-за дефицита поступления материнского белка S100B у этих животных. В отличие от этого, во время каждого испытания мышата от самок в контрольной группе предпочли незамедлительно подняться в домашнее место (вероятно, используется навигация по обонятельным сигналам), оставляя изучение нового места (в «чистой» зоне лабиринта) на более позднее время.

Таким образом, поступление материнского белка S100B определяет развитие чувствительных к риску или «привязанный к дому» фенотип в потомстве, и это может быть обозначено как «домашний, ограничивающий» протеин, когда он поступает извне (например, от матери). В этом случае привязка к дому и «отвязка» — эффекты влияния этого «мозгового» белка, которые могут быть эволюционно закреплены: отсутствие внешнего поступления может способствовать созданию механизмов, определяющих исследовательское поведение у «бездомных» мышат для их выживания. Его внешние «поставки», например, с молоком матери, могут способствовать созданию механизмов, определяющих «домашнее поведение», направленное на привязанность к дому мышат, способствующую их выживанию.

Ранее на большом клиническом материале нами было показано, что для нормального развития эмбриона/плода необходимо поддержание физиологических уровней в материнском кровотоке аАТ в сыворотке крови к ОБМ, S100, фракциям анионных негистоновых белков хроматина (АСВР-С) и мембранных белков (МР-С) головного мозга. Отклонения их содержания как в сторону повышения, так и снижения свидетельствуют о повышенном риске аномального развития эмбриона/плода [4, 14–20]. По характеру и степени отклонения указанных показателей можно косвенно судить о причинах, приводящих к изменению продукции определяемых аАТ, что может использоваться для назначения дополнительных исследований и проведения необходимых лечебно-профилактических ме-

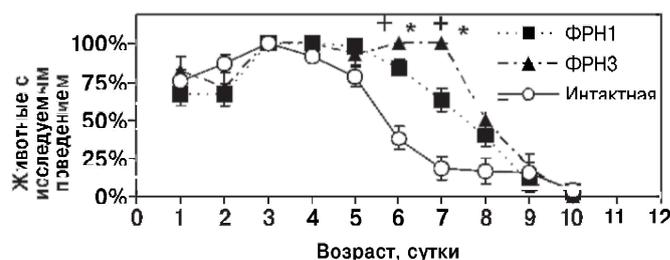


Рис. 1. Задержка в угасании детского поведения тактильного контакта мышей групп ФРН1 и ФРН3 с их матерями в постнатальном периоде: * — $p < 0,05$ различия между интактной группой и группой ФРН1; + — $p < 0,05$ различия между интактной группой и группой ФРН3, критерий χ^2 .

роприятий. Так, например, снижение содержания указанных аАТ чаще всего наблюдается при наличии вирусной инфекции и активной вирусоподобной (хламидийной, уреаплазменной) и/или бактериальной инфекции. Часто при этом обнаруживаются вирусы герпеса, цитомегалии и вирусы Коксаки (энтеровирусы). При таких показателях обычно повышается риск внутриутробного инфицирования плода [2]. Повышение уровней данных аАТ обычно наблюдается при наличии активного инфекционного и/или воспалительного, а также аллергического или аутоиммунного процесса [11, 12]. Адекватная терапия, направленная на устранение причины, вызвавшей наблюдаемые отклонения, обычно нормализует уровни определяемых аАТ [13].

Была показана взаимосвязь между изменениями содержания материнских аАТ к указанным антигенам и состоянием нервной системы родившихся детей [21]. Дети от матерей с физиологическим уровнем аАТ к ОБМ, S100, АСВР-С и МР-С реже страдали перинатальным поражением нервной системы (ППНС) по сравнению с другими группами. При изменении уровней указанных аАТ ППНС наблюдалось более часто, клинические проявления заболевания были более выраженными. У половины таких детей отмечены морфологические изменения на нейросонограмме.

Физиологическое содержание определяемых аАТ у матери во время беременности может служить одним из критериев нормального развития нервной системы плода. Следует отметить, что проблема ППНС в настоящее время имеет особую актуальность. По данным разных авторов, пре- и перинатальное поражение ЦНС составляет около 65–75% всех заболеваний нервной системы в детском возрасте [22–25]. Более 70% случаев патологии нервной системы обусловлены воздействием анте- и перинатальных повреждающих факторов, таких как внутриутробная гипоксия, внутриутробная инфекция, асфиксия в родах и др. Разработанные в последние годы новые патогенетические методы антенатальной охраны плода с вариантами прогнозирования перинатальной патологии и использование рациональных схем иммуно- и интерферонотерапии у беременных со смешанной урогенитальной инфекцией вирусно-бактериальной этиологии позволили снизить частоту тяжелых форм внутриутробной инфекции и перинатальных осложнений неинфекционного характера в 1,5–2 раза [26, 27].

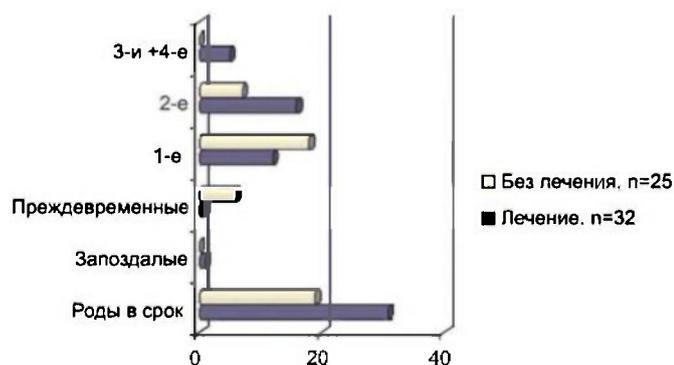


Рис. 2. Количество женщин, родивших в срок, преждевременно, позже срока и частота перво- и повторнородящих женщин в группах получавших и не получавших иммунокоррекцию во время беременности (абс.)

Дальнейшей нашей целью было изучение влияния иммунотерапии матерей во время беременности с дискордантными значениями указанных аАТ на состояние здоровья родившихся у них детей. В исследование вошли 57 беременных женщин, обследованные в период 2011–2014 гг., и родившиеся у этих женщин дети. Всем женщинам во время беременности проводилось специальное обследование с 3-кратным взятием крови на сроках 7–8, 14–15 и 21–23 недели для определения содержания аАТ к ОБМ, S100, АСВР-С и МР-С. В данную работу были включены только женщины со сниженными показателями содержания аАТ, которые получали (основная группа, n = 32) или не получали (группа сравнения, n = 25) иммунотерапию (интерферон-альфа-2b, иммуноглобулин).

Иммунотерапия назначалась при выявлении у беременных возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, или антител к возбудителям инфекций, относящихся к ТОРСИ-комплексу (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция, хламидиоз, вирусный гепатит В и С, сифилис, хламидиоз, герпес, гонококковая инфекция, листериоз, ВИЧ, ветряная оспа, энтеровирусная инфекция). Частота выявления инфекций в обеих группах практически не различалась — 62,5 и 68% (p>0,05). Иммунотерапия не проводилась женщинам при выявлении инфекции, если они отказывались от терапии.

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 группе сравнения большую часть составили первородящие женщины — 18 (72%) (вероятно, они чаще отказывались от иммунотерапии), а в основную группу — беременные 3-м/4-м ребенком — 5 (15,7%) (данные достоверны, p < 0,01 и 0,05 соответственно). В основной группе женщин с пониженным содержанием исследуемых аАТ, получавших иммунотерапию, реже встречались преждевременные роды (1 (3,1%) и 6 родов (24%) в основной и группе сравнения, p = 0,0172) и осложненные (4 (12,5%) и 8 родов (32%) соответственно, p = 0,0731), а чаще — роды в срок (31 (96,9%) и 19 (76%) соответственно, p = 0,0172) (рис. 2). Различий по частоте выявления каких-либо осложнений течения беременности (включая инфекции) 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 одного 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. 1). Состояние здоровья новорожденных детей в основной группе чаще расценивалось как «здоров» — 16 (50%) по отношению к группе сравнения — 6 (24%), p = 0,0454 (табл. 2). Напротив, детям в группе сравнения чаще выставляли диагноз «асфиксия в родах» — 13 (52%) и недоношенность — 6 (24%), что было достоверно больше, чем в основной группе — 6 (18,75%) и 1 (3,1%) соответственно, p < 0,01 и p < 0,05. Из роддома выписаны домой 24 ребенка (75%) 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 ($p = 0,0048$ и $p = 0,0666$ соответственно по отношению к сравниваемой группе). Эти данные полностью согласуются с имеющимися в литературе данными [27] 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, достоверно наиболее часто встречались (табл. 3): ППНС (5 детей (20%) и 1 ребенок (3,1%) в группе сравнения и основной соответственно, $p = 0,0394$), задержка внутриутробного развития (ЗВУР) (4 детей (16%) и 1 ребенок (3,1%) в группах соответственно, $p = 0,0882$), недоношенность выставлена в диагнозе только у детей в группе сравнения, матери которых не получали иммуноотерапии во время беременности (5 (20%) и 0 детей в группах соответственно, $p = 0,0081$). Установлена тенденция более частого выявления у детей в группе сравнения врожденного менингита и внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) — по 2 случая (8%), в основной группе данные состояния не обнаруживались ($p = 0,1033$). Полученные результаты данные согласуются с данными В.И. Краснополянского и др. (2012 г.), когда отмечался вы-

раженный положительный эффект антенатальной иммунокоррекции препаратом Виферон, выразившийся 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%, задержки внутриутробного развития — с 22,5 до 13,3%, морфофункциональной незрелости — с 18,8 до 12%.

При оценке здоровья детей в динамике обратили на себя внимание достоверно более низкий средний вес детей в группе сравнения и число детей с состоянием развития, расцененным нами 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 чел. (76%) ($p < 0,001$). При этом в 3 года только 1 ребенок (3,1%) в основной группе не входил в число детей с «нормальным» развитием, т.к. у него сохранялся диагноз последствия ППНС, в группе сравнения у 6 детей (24%) ($p = 0,0172$) 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 состояния, как эписиндром, гидроцефалия, ДЦП, минимальная мозговая дисфункция (ММД), гипотрофия выяв-

Таблица 1

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

Группы	Вес при рождении, г	Рост при рождении, 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	3416,125 ± 0,6202	52,09375 ± 4,4	7,03125 ± 2,01	8,09375 ± 2,3	7775,833 ± 0,526	67,71429 ± 3,4	10562 ± 1,2	75,5 ± 2,9
Сравнения	3107,6 ± 0,378	49,8 ± 2,5	6,08 ± 1,9	7,32 ± 1,8	7157,143 ± 0,486	69,83333 ± 3,1	9816,522 ± 1,6	74,28571 ± 3,1
p	0,03953	0,004997	0,019962	0,016476	0,052439	0,239662	0,019876	0,300612

Таблица 2

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

Диагнозы детей при рождении	Основная группа, n = 32	Сравнения, n = 25	p
Здоров	16 (50)	6 (24)	0,0454
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)	0,1165
Врожденный дакриоцистит	2 (6,25)	1 (4)	>0,05
Врожденная пневмония	1 (3,125)	1 (4)	>0,05
Асфиксия	6 (18,75)	13 (52)	0,0082
Хроническая внутриутробная гипоксия	1 (3,125)	1 (4)	>0,05
Конъюгационная желтуха	2 (6,25)	0	>0,05
Недоношенность	1 (3,125)	6 (24)	0,0172
Врожденный везикулопустулез	1 (3,125)	1 (4)	>0,05
Синдром двигательных расстройств	0	1 (4)	>0,05
Церебральная ишемия	0	1 (4)	>0,05
Врожденный конъюнктивит	0	1 (4)	>0,05
Грибковый дерматит	0	1 (4)	>0,05

лены только у детей в группе сравнения. Наиболее частым диагнозом у детей во все возрастные отрезки являлись ППНС и его последствия как в группе сравнения, так и в основной, но в пределах одного возрастного периода данное заболевание достоверно чаще выявлялось у детей в группе сравнения вплоть до возраста 1 год ($p < 0,05$ во всех случаях). Далее достоверная разница между группами нивелировалась за счет снижения в каждой группе числа детей, имевших проявления данного заболевания, в динамике наблюдения в 1 год по сравнению с 1 мес. ($p < 0,05$ в обоих случаях). Несколько чаще других периодов в 1 и 6 мес. в группах, особенно в группе сравнения, выявлена церебральная ишемия (ЦИ): 6,2 и 16% в группах соответственно в 1 мес., 3,1 и 16% — в 6 мес. соответственно, $p = 0,0882$ во втором случае.

По данным нейросонографии (НСГ), которая проводилась детям по показаниям (достоверно чаще — в группе сравнения — 12 случаев), наиболее часто у новорожденных в группах выявляли перивентрикулярную энцефалопатию (ПВЭ) — 4 (80%) и 4 случая (30,8%) ($p = 0,0597$) в основной и группе сравнения соответственно; кровоизлияния (внут-

рижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и субэпидемальные кровоизлияния (СЭК) — 4 (30,8%, $p = 0,0441$), а также отек тканей (3—23,1%, $p = 0,0441$) и кисты (1—7,7%), выявленные только у детей группы сравнения. В возрасте 1 мес. НСГ проведена только 4 детям (по 2 в каждой группе), при этом по одному случаю пришлось на норму и по одному — 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 чел. 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 случаев (47,4%), $p = 0,097$), а в 2 года

Таблица 3

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

Диагнозы	Основная группа, n = 32	Сравнения, n = 25	p
Агенезия мозолистого тела	1 (3,125)	0	0,3725
Задержка психического развития	1 (3,125)	0	0,3725
Врожденная дакриоцистит	2 (6,25)	0	0,2032
Врожденная пневмония	2 (6,25)	2 (8)	0,7974
Церебральная ишемия	3 (9,375)	1 (4)	0,4305
Внутриутробная инфекция	2 (6,25)	2 (8)	0,7974
Задержка внутриутробного развития	1 (3,125)	4 (16)	0,0882
Перинатальная энцефалопатия	1 (3,125)	5 (20)	0,0394
Синдром двигательных нарушений	1 (3,125)	0	0,3725
Конъюгационная желтуха	1 (3,125)	0	0,3725
Врожденный порок развития челюсти	1 (3,125)	0	0,3725
Врожденный везикулостулез	2 (6,25)	0	0,2032
Кардиопатия	0	1 (4)	0,2537
Врожденный менингит	0	2 (8)	0,1033
Внутрижелудочковые кровоизлияния	0	2 (8)	0,1033
Недоношенность	0	5 (20)	0,0081
Врожденный конъюнктивит	0	1 (4)	0,2537

Таблица 4

Частота наблюдения детей у узких специалистов, абс. (%)

Наблюдение у специалистов	Основная группа, n = 32	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
ЛОР	0	1 (4)	>0,05
Онколог	0	1 (4)	>0,05
Кардиолог	0	2 (8)	>0,05
Ортопед	0	1 (4)	>0,05

— только нормальная НСГ в данной группе (3 случая, $p = 0,091$).

В 1 год у детей в группе сравнения чаще фиксировались на НСГ кисты — 4 (21,1%), $p = 0,0882$ и вентрикологемалия — 3 (15,8%), $p = 0,0711$ по отношению к основной группе. В 2 года в трёх из 7 случаев проведения НСГ зафиксирована нормализация состояния, большую же часть составили изменения: киста, ПВЛ, кальцинаты и гидроцефалия (по одному случаю).

Диспансерное наблюдение у специалистов (табл. 4) по какому-либо заболеванию в основной группе было достоверно реже, чем в группе сравнения — 15 (46,9%) и 23 случая (92%) 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 детей (37,5%) и 21 ребенок (84%) ($p < 0,001$).

Из всех перенесенных заболеваний на 1 году достоверная разница выявлена только по пневмонии, которая была выставлена 3 детям (12%) в группе сравнения и не встречалась у детей основной группы ($p = 0,0441$), что, вероятно, говорит о неполноценном иммунитете у детей, рожденных от матерей, не получавших иммунотерапию во время беременности, что согласуется с данными литературы, согласно которым иммунокоррекция препаратом Виферон у беременных женщин с урогенитальными инфекциями способствовала нормализации иммунного статуса у их новорожденных детей [27].

Таким образом, дети, рожденные от матерей с низким содержанием аАТ к ОБМ, белку S100, АСВР-С, МР-С во время беременности, не получавших иммунотерапию, чаще рождаются недоношенными, в асфиксии, с более низкими показателями при рождении (масса тела, рост, оценка по шкале Апгар), что требует длительного их наблюдения в родильном доме (до 2 недель) или перевода в детские стационары с такими диагнозами, как ППНС, ЗВУР, ВЖК, недоношенность. У детей из группы сравнения чаще фиксируются изменения на НСГ, они носят более выраженный характер и требуют более длительного времени для своей компенсации, поэтому данные дети чаще наблюдаются у невролога с такими диагнозами, как ППНС или гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, эписиндром и др. Дети в этой группе чаще болеют пневмонией в силу несостоятельности иммунитета.

В заключение можно сделать вывод о том, что проведение иммунотерапии женщинам во время беременности с пониженным содержанием исследуемых аАТ позволяет улучшить исходы беременности и родов, а также состояние здоровья детей. Однако для получения более полной картины влияния иммунотерапии при указанном состоянии необходимы дальнейшие углубленные исследования в этом направлении.

Список литературы

1. Поletaev A.B., Morozov S.G., Kovalev I.E. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза. — М.: Медицина, 2002. — 168 с.
2. Поletaev A.B., Будыкина Т.С., Морозов С.Г., Абросимова А.А. Инфекция матери как причина патологии плода и новорожденного (профилактика нарушений с точки зрения иммунолога) // Аллергология и иммунология. — 2001. — Т. 2, №1. — С. 110—116.
3. Самсонова Т.В. Клинико-функциональная характеристика, прогнозирование и коррекция неврологических нарушений

у детей с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга: Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.м.н.: спец. 14.00.13 «Нервные болезни». — Иваново, 2009. — 42 с.

4. Морозов С.Г., Борисова Т.Л., Беседина М.В., Зайцева Н.С. Врожденные пороки развития новорожденных в зависимости от содержания аутоантител к белкам нервной ткани и белковым фракциям у женщин во время беременности // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — №5. — С. 391.

5. Вабишевич Н.К. Естественные антитела к белкам ОБМ, S100, АСВР14/18 и МР65 в регуляции развития эмбриона и плода: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.м.н. — М., 2000. — 20 с.

6. Соболев В.А., Прошин Ю.Н., Саввин Ю.Н. и др. Содержание антител к белкам нервной ткани и фракциям у матерей как критерий оценки состояния здоровья детей // Педиатрия. — 2004. — №5. — С. 44—49.

7. Landor M. — Maternal-fetal transfer of immunoglobulins // Ann. Allergy, Asthma Immunology. — 1995. — Vol. 74, №4. — P. 279—283.

8. Авдошин В.П., Морозов С.Г., Соболев В.А., Андрюхин М.И., Федченков В.В., Волкова Е.Н. Оценка эффективности лечения острого гестационного пиелонефрита // Акушерство и гинекология. — 2005. — №3. — С. 23—27.

9. Грулень М.А., Дегтярев Д.Н., Сумова Е.А. и др. Антитела к нейротрофическим факторам и перинатальные изменения мозга потомства // Вестник РАМН. — 1998. — 1. — С. 287—298.

10. Ключник Т.П., Краснолובהва С.А., Сарманова З.В. и др. Влияние антител к фактору роста нервов и сывороточному альбумину на развитие и поведенческие реакции мышей // Бюлл. Экспер. Биол. и мед. — 2004. — 7. — С. 98—100.

11. Ключник Т.П. Аутоантитела к фактору роста нервов при нервно-психических заболеваниях и нарушении развития нервной системы: Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.м.н. — М., 1997.

12. Poletaev A.B., Gnedenko V.B., Makarova A.A., Krasnopolsky V.I., Budykina T.S., Petrukhin V.A., Morozov S.G. Possible mechanisms of diabetic fetopathy: polyclonal antibodies to insulin and insulin receptor in sera of diabetic pregnant women and their newborns // Human Antibodies. — 2000. — Vol. 9, №4. — P. 189—197.

13. Морозов С.Г., Радзинский В.Е., Соболев В.А. и др. Метод ЭЛИ-П-Тест-1 в оценке условий развития эмбриона и плода: Информационное письмо. — М., 2004.

14. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. — М.: Медицина, 2000. — 395 с.

15. Морозов С.Г., Грибова И.Е., Ключник Т.П. и др. Влияние повышенного уровня антител к основному белку миелина у самок мышей на постнатальное развитие и поведенческие реакции потомства // Бюлл. экп. биол. мед. — 2007. — №10. — С. 432—436.

16. Морозов С.Г., Грибова И.Е., Ключник Т.П. и др. Влияние изменений содержания антител к антигенам нервной ткани на развитие нервной системы плода в эксперименте и клинике // Патогенез. — 2008. — №2. — С. 21—27.

17. Родионов А.Н., Лобанов А.В., Морозов С.Г., Сидякин А.А., Аникина О.М., Грибова И.Е., Рыбаков А.С., Проценко А.Н., Мурашев А.Н., Ключник Т.П. Влияние высокого уровня антител к ФРН в раннем эмбриогенезе на формирование поведения мышей в постнатальном периоде развития // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2012. — №3. — С. 68—74.

18. Poletaev A.B. Elevated serum immunoreactivity to S-100 protein in healthy mothers and their sick children: possible significance in inborn psychoneuropathology // Develop. Brain Dysfunct. — 1996. — 9. — 1. — P. 17—21.

19. Poletaev A.B., Morozov S.G. — Changes of maternal serum natural antibodies of IgG class to proteins MBP, S100, АСВР14/18 and МР65 and embryonic misdevelopments in humans // Human Antibody. — 2000. — 9. — 4. — P. 216—222.

20. Соболев В.А., Прошин В.А., Саввин Ю.Н. и др. Содержание аутоантител к белкам нервной ткани и их фракциям у матерей как критерий оценки состояния здоровья детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2004. — №5. — С. 44—49.

21. 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 де-

тей раннего возраста // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2013. — Т. 12. — С. 25—31.

22. Попова Ю.Ю. Нейтрофиические факторы и ионный гомеостаз у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.м.н.: спец. 14.00.09 «Педиатрия». — Томск, 2007. — 29 с.

23. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства / Ю.И. Барашнев, А.В. Розанов, В.О. Панов и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006. — №4. — С. 41—46.

24. Пронина О.А. Развитие детей перенесших острую и хроническую гипоксию: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.м.н.: спец. 14.00.09 «Педиатрия». — Воронеж, 2009. — 12 с.

25. Демьянова И.М. Предикторы и последствия перинатальной гипоксической энцефалопатии у детей первого года жизни: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.м.н.: спец. 14.00.09 «Педиатрия», 14.00.16 «Патологическая физиология, медицинские науки». — Красноярск, 2008. — 25 с.

26. Тареева Т.Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогнозирование, профилактика): Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.м.н. — М., 2000.

27. Краснополяский В.П., Малиновская В.В., Аксенов А.Н., Бочарова И.П., Башакин Н.Ф., Троичкая М.В., Лебедева Е.А., Мусорина Л.Н., П.И.В., Двойникова Е.Б. Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных группы высокого инфекционного риска. Медицинская технология. — М.: Макс Пресс, 2012. — 20 с.

References

1. Poletaev A.B., Morozov S.G., Kovalev I.E. Regulatory metasystem. Immunoneuroendokrinnaia regulation of homeostasis. — M.: Medicina, 2002. — 168 s.

2. Poletaev A.B., Budykina T.S., Morozov S.G., Abrosimova A.A. Maternal infection as a cause of fetal abnormalities and baby (prevention of disorders viewed Immunology) // Allergologija i immunologija. 2001; T. 2. №1: S. 110—116.

3. Samsonova T.V. Clinical and functional characteristics, prediction and correction of neurological disorders in children with perinatal hypoxic brain damage: Avtoref. dis. ...d-ra med. nauk: spec. 14.00.13 «Nervnye bolezni». — Ivanovo, 2009. — 42 s.

4. Morozov S.G., Borisova T.L., Besedina M.V., Zajceva N.S. Congenital malformations newborn depending on the content of autoantibodies to proteins nervous tissue and protein fractions in women during pregnancy // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2006; №5: S. 391.

5. Vabishevich N.K. Natural anititela proteins MBP, S100, AVSR14 / 18 and MR65 in the regulation of development of the embryo and fetus: Avtoref. dis. ... k.m.n. — M., 2000. — 20 s.

6. Sobolev V.A., Proshin Ju.N., Savvin Ju.N. i dr. The content of antibodies to the proteins of the nervous tissue and the fraction of mothers as a criterion for assessing the health of children // Pediatrija. 2004; №5: S. 44—49.

7. Landor M. Maternal-fetal transfer of immunoglobulins // Ann. Allergy, Asthma Immunology. 1995; 74, №4: 279—283.

8. Avdoshin V.P., Morozov S.G., Sobolev V.A., Andrijuhin M.I., Fedchenkov V.V., Volkova E.N. Evaluation of treatment of acute gestational pyelonephritis // Akusherstvo i ginekologija. 2005. №3. S. 23—27.

9. Gruden' M.A., Degtjarev D.N., Sumova E.A. i dr. Antibodies to Neurotrophic factors and perinatal brain changes offspring // Vestnik RAMN. 1998; 1: 287—298.

10. Kljushnik T.P., Krasnolobova S.A., Sarmanova Z.V. i dr. Effect of antibodies to nerve growth factor and serum albumin for the development and behavioral responses of mice // Bjulljeksperbiol i med. 2004; 7: 98—100.

11. Kljushnik T.P. Autoantibodies to nerve growth factor with neuropsychiatric diseases and disorders of the nervous system: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. — M., 1997. — 42 s.

12. 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: polyclonal antibodies to insulin and insulin receptor in sera of diabetic pregnant women and their newborns // Human Antibodies. 2000; 9, №4: 189—197.

13. Morozov S.G., Radzinskij V.E., Sobolev V.A. i dr. Method of ELI-P-1 test in the evaluation of the conditions of development of the embryo and fetus // Informacionnoe pis'mo. — M., 2004.

14. Chehonin V.P., Dmitrieva T.B., Zhirkov Ju.A. Immunochemical analysis neurospecific antigens. — M.: Medicina, 2000. — 395 s.

15. Morozov S.G., Gribova I.E., Kljushnik T.P. i dr. Effect of elevated levels of antibodies to myelin basic protein in female mice at postnatal development and behavioral responses of offspring. // Bjull. jeksp. Biol. med. 2007; №10: S. 432—436.

16. Morozov S.G., Gribova I.E., Kljushnik T.P. i dr. Effect of changes in the content of antibodies to antigens of the nervous tissue on the development of the fetal nervous system in experimental and clinical // Patogenez, 2008; №2: s. 21—27.

17. Rodionov A.N., Lobanov A.V., Morozov S.G., Sidjakin A.A., Anikina O.M., Gribova I.E., Rybakov A.S., Procenko A.N., Murashev A.N., Kljushnik T.P. Effect of high levels of antibodies to NGF in early embryogenesis formation behavior of mice in the postnatal development // Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. 2012; №3: S. 68—74.

18. Poletaev A.B. Elevated serum immunoreactivity to S-100 protein in healthy mothers and their sick children: possible significance in inborn psychoneuropathology // Develop. Brain Dysfunct. 1996; 9. 1: 17—21.

19. Poletaev A.B., Morozov S.G. — Changes of maternal serum natural antibodies of IgG class to proteins MBP, S100, ACBP14/18 and MP65 and embryonic misdevelopments in humans // Human Antibody. 2000; 9. 4: 216—222.

20. Sobolev V.A., Proshin V.A., Savvin Ju.N. i dr. The content of autoantibodies to nerve tissue proteins and their fractions mothers as criterion for evaluating the health status of children // Pediatrija. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo. 2004; №5: S. 44—49.

21. Papyshcheva O.V., Besedina M.V., Morozov S.G., Kozhevnikova E.N., Zlatovratskaja T.V., Procenko A.M., Gribova I.E., Procenko A.N. Effect of parent autoantibodies to proteins of nervous tissue AT nervous system newborn and infants // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2013; 12. №3: S. 25—31.

22. Popova Ju.Ju. Neurotrophic factors and ion homeostasis in preterm infants with hypoxic central nervous system: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: spec. 14.00.09 «Pediatrija». — Tomsk, 2007. — 29 s.

23. Barashnev Ju.I., Rozanov A.V., Panov V.O. i dr. Role of hypoxic-traumatic brain injury in the formation of disability from childhood // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2006; №4: S. 41—46.

24. Pronina O.A. Development of children survivors of acute and chronic hypoxia: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: spec. 14.00.09 «Pediatrija». — Voronezh, 2009. — 12 s.

25. Dem'janova I.M. Predictors and consequences of perinatal hypoxic encephalopathy in infants: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: spec. 14.00.09 «Pediatrija», 14.00.16 «Patologicheskaja fiziologija, medicinskie nauki». — Krasnojarsk, 2008. — 25 s.

26. Tareeva T.G. Perinatal aspects of mixed urogenital infection (pathogenesis, prognosis, prevention): Avtoref. dis. ... dokt. med. Nauk. — M., 2000. — 42s.

27. Krasnopol'skij V.I., Malinovskaja V.V., Aksenov A.N., Bочарова I.I., Bashakin N.F., Troickaja M.V., Lebedeva E.A., Musorina L.N., P.I.V., Dvojnukova E.B. Treatment of infectious-inflammatory diseases in infants at high risk of infection. Medical technology. — M.: Maks Press, 2012. — 20 s.

Ways of correction immune homeostasis changes during pregnancy assessing the state of health of offspring

Morozov S.G., Kozhevnikov E.N., Kadasheva O.B., Pyatkevich N.P., Lobanov A.V., Murashev A.N., Sidyakin A.A., Zakharova I.A., Gribova I.E., Inshakova V.M.