

С. М. Колесникова, Е. А. Левкова

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения
ул. Краснодарская, 9, Хабаровск, 680000, Россия

Перинатальный центр
ул. Истомина, 85, Хабаровск, 680000, Россия
E-mail: rec@ipkszh.khv.ru

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Проведено обследование 115 беременных с различными типами гестации (1-я группа – физиологическое течение беременности, 2-я группа – ОПГ-гестоз, 3-я группа – угроза прерывания) и 105 их детей. Проведенные клинические и иммунологические исследования выявили зависимость клинико-иммунологических показателей у детей от особенностей течения беременности их матерей.

Ключевые слова: беременность, гестоз, дети, перинатальная патология.

В течение последних лет отмечается тенденция к ухудшению состояния здоровья детей, увеличивается распространенность хронических соматических заболеваний, растет удельный вес перинатальной патологии [1; 2]. Нельзя не отметить и тот факт, что именно болезни матерей откладывают свой отпечаток на состояние здоровья их новорожденных детей [3]. Большинство исследователей подчеркивает, что в структуре заболеваний младенцев, а иногда и смерти, отмечается преобладание патологических состояний, возникающих именно в перинатальном периоде, что убеждает во взаимосвязи этих заболеваний со здоровьем матери [3–5].

Одной из причин перинатальной заболеваемости является гипоксия плода как следствие различных патологических процессов в системе «мать – плацента – плод» [2; 6; 7]. Очевидно, что период внутриутробного развития плода является наиболее перспективной моделью для изучения становления функции органов и систем, особенно иммунной системы, с последующей разработкой клинико-диагностических критериев риска возникновения патологии данной системы.

Цель исследования: изучить влияние осложненного течения беременности на им-

мунологический профиль новорожденного, с разработкой элементов прогнозирования исходов состояния здоровья.

Материал и методы

На I этапе было проведено обследование 115 беременных (по триместрам беременности). Группы исследования были сформированы исходя из особенностей течения гестационного процесса: 1-я группа включала 38 женщин с физиологическим течением беременности, 2-я группа – 42 лица с угрозой прерывания беременности, 3-я группа – 35 беременных с ОПГ-гестозом (отеки, протеинурия, гипертония).

Проспективное наблюдение проведено за новорожденными детьми до одного месяца жизни по идентичным группам их матерей: I группа – 38, II группа – 35, III группа – 32 ребенка.

На данном этапе осуществлялась кардио-токография (КТГ) плода при сроке гестации 16 нед., что было сделано впервые с целью ранней диагностики антенатальной гипоксии. Для оценки использована компьютерная программа, которая позволила проводить анализ параметров кардиотокограмм в антенатальном периоде в реальном времени, рассчитывать различные индексы и сравнивать их с нормативными показателями.

На втором этапе проводилось клинико-лабораторное обследование новорожденных детей: оценка антропометрических показателей, соматического и неврологического статусов, клинико-иммунологические исследования.

Оценка иммунологического статуса складывалась из анализа клеточных параметров, исследование которых проводилось с использованием отечественных моноклональных антител (МКА) серии ИКО в соответствии с номенклатурой антигенов CD и параметров гуморального звена иммунитета. Параметры определяли иммуноферментным методом и исследованием оптической плотности. Функциональные параметры иммунной системы оценивали по реакции торможения миграции лейкоцитов. Использованы диагностические иммуноферментные тест-системы, произведенные ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

В ходе проводимого исследования применялись современные методы статистического анализа (Multiple Regression). Различия средних величин принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ исходов беременности в трех исследуемых группах позволил констатировать наличие перинатальных потерь в 7 (20 %) и 3 (8,57 %) случаях во 2-й и 3-й группах соответственно. В группе женщин с физиологическим течением беременности перинатальные потери не были зафиксированы. Таким образом, общее количество умерших составило 10 человек (14,9 %). Среди основных причин смерти регистрировались внутриутробная гипоксия, внутриутробные инфекции, врожденные пороки развития.

Из 35 живорожденных 2-й группы 25 детей были отнесены к категории доношенных (71,5 %), 10 новорожденных (28,5 %) родились недоношенными (34–36 нед.). При этом в 97,1 % случаев ($n = 34$) диагностирована задержка внутриутробного развития (ЗВУР).

Из 32 живорожденных из 3-й группы 24 ребенка родились недоношенными (75 %), что почти в 3 раза больше, чем во 2-й группе,

8 детей были отнесены к категории доношенных (25 %). ЗВУР была диагностирована в 2 раза реже (53,1 %) по сравнению с аналогичным показателем во 2-й группе. Однако данная патология отмечалась достаточно часто: почти у каждого второго новорожденного.

Анализируя факторы внутриутробной альтерации у исследуемых, родившихся от матерей с осложненным течением беременности, установлено, что новорожденные из 2-й группы достоверно чаще рождались в состоянии асфиксии тяжелой и средней степени по сравнению с детьми из 1-й группы ($p < 0,05$). У новорожденных 1-й группы значительные степени тяжести асфиксии не зарегистрированы. Во 2-й группе доминирующей по частоте была тяжелая асфиксия, зафиксированная у 9 новорожденных (25,7 %), средняя степень диагностирована у 12 детей (34,3 %). В 3-й группе тяжелая степень асфиксии зарегистрирована только у 2 (6,2 %), а средняя – у 7 детей (21,9 %).

Таким образом, во 2-й группе детей общая частота диагностированных асфиксий составила 60 % против 28,1 % в 3-й группе. Следовательно, внутриутробно диагностированная хроническая гипоксия плода у лиц из 2-й группы находит клиническое отражение в частоте асфиксий у новорожденных этой группы, которая доминирует по сравнению с 1-й и 3-й группами.

Отличительной особенностью детей 3-й группы было преобладание инфекционных поражений различной локализации с преимущественным поражением легких, ЦНС, печени. Этиологический спектр был представлен всеми возбудителями, к которым определялись специфические иммуноглобулины класса G в диагностически значимых титрах во время беременности.

Таким образом, факторы внутриутробной альтерации в изучаемых группах детей, родившихся от матерей с осложненным течением беременности, были разными. У пациентов 3-й группы доминировал инфекционный фактор, у детей 2-й группы – гипоксический. Для подтверждения клинической реализации предполагаемых нарушений у детей в постнатальном периоде были проведены исследования в течение первых месяцев жизни.

Оценка физического развития, особенностей течения ранней неонатальной адаптации позволила выявить клинические различия между новорожденными изучаемых групп, появившихся на свет от матерей с различными типами течения гестационного процесса.

Так, масса тела, как основной показатель физического развития, достоверно отличалась в исследуемых группах. Средние величины исследуемого показателя массы тела составили $3\,546,42 \pm 168,13$, $2\,794,25 \pm 248,12$ и $3\,159,12 \pm 98,49$ г соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах.

При оценке физического развития только у одного новорожденного из 1-й группы выявлена задержка внутриутробного развития по гипотрофическому варианту I степени. В то же время во 2-й группе 34 ребенка имели разной степени выраженности нарушения физического развития, представленные гипотрофическим вариантом ЗВУР в 34,4 % случаев, гипопластическим – в 51,4, и диспластическим вариантами – в 14,3 % случаев. При оценке степеней тяжести гипотрофического варианта ЗВУР выявлено, что 4 ребенка имели I степень, 5 – II, 2 – III степень. В 3-й группе у 17 новорожденных диагностированы отклонения в физическом развитии, представленные в 9 случаях (28,1 %) гипотрофическим вариантом ЗВУР, в 8 (25 %) – гипопластическим вариантом. Распределение по степеням тяжести гипотрофического варианта ЗВУР у детей 3-й группы было представлено следующим образом: 2 новорожденных имели I степень, 5 – II, и 2 – III степень тяжести.

Итак, наиболее выраженные изменения физического развития диагностировались у новорожденных 2-й группы по сравнению с детьми из 1-й и 3-й групп. Необходимо акцентировать внимание на наличии у младенцев 2-й группы диспластического варианта ЗВУР, что указывает на крайне неблагоприятные внутриутробные условия развития плода. У 5 новорожденных из 2-й группы установлены множественные аномалии развития: открытое овальное окно, аномально расположенная хорда левого желудочка, врожденная косолапость, дисплазия тазобедренных суставов, пупочная грыжа). В 1-й и 3-й группах у детей аномалий развития не отмечено.

Соматический статус в исследуемых группах новорожденных также был различным. Только у 3 новорожденных из 1-й группы зарегистрировано нарушение функции желудочно-кишечного тракта. Во 2-й группе доминировали нарушения, характерные для перенесенной тяжелой внутриутробной гипоксии и асфиксии, в виде синдрома дыхательных расстройств (СДР) (65,7 %), транзиторной ишемии миокарда (68,6 %), ишемической нефропатии (60 %), максимальной убыли массы тела (МУМТ) II–III степени выраженности (62,8 %) с поздним ее восстановлением (60,0 %). Кроме этого у новорожденных из 2-й группы диагностировались геморрагический синдром в виде распространенных кожных высыпаний (14,3 %), нарушения функции ЖКТ (17,1 %), ранняя желтуха ($n = 4$) и нарушения терморегуляции в виде транзиторной гипотермии (14,3 %).

В 3-й группе эти нарушения отмечены в меньшем проценте случаев; доминирующими были нарушения функции ЖКТ (81,2 %), кандидоз кожи и слизистых оболочек (37,5 %), отечный синдром (31,2 %), ранняя желтуха (40,6 %), нарушения терморегуляции по типу транзиторной гипертермии (21,8 %). Кроме этого, у новорожденных из 3-й группы зафиксированы с достоверно меньшей частотой по сравнению со 2-й группой такие нарушения, как СДР (37,5 %), транзиторная ишемия миокарда (28,1 %), ишемическая нефропатия (21,8 %).

Следовательно, нарушения, выявленные у новорожденных 3-й группы, опосредованно указывали на участие инфекционного фактора в нарушении течения ранней неонатальной адаптации.

Синдромы поражения ЦНС в виде вегетовисцеральных дисфункций верифицированы у одного ребенка из 1-й группы. Во 2-й группе новорожденных доминировали синдромы церебральной депрессии (51,4 %), внутричерепной гипертензии (34,3 %), вегетовисцеральной дисфункции (100 %). У одного ребенка на третьи сутки жизни были зафиксированы эпизоды неонатальных судорог, а у трех новорожденных – синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости.

В 3-й группе наблюдения нарушения со стороны ЦНС были представлены синдро-

мами повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (37,5%), церебральной депрессией (15,6%), внутричерепной гипертензией (34,4%), вегето-висцеральными дисфункциями (50%).

Таким образом, последствием перенесенной тяжелой внутриутробной гипоксии плода и асфиксии новорожденного является угнетение ЦНС, частота которого в виде синдрома церебральной депрессии является доминирующей у детей 2-й группы. Несомненно, течение гестационного процесса оказало влияние на период ранней адаптации и заболеваемости у новорожденных этой группы.

По достижении возраста одного месяца дети всех групп имели нормальные показатели физического развития, адекватно прибавляли массу тела, но минимальные ее значения зафиксированы у детей 2-й группы (4 118,6, 3 498,9 и 3 803,0 г соответственно). При этом установлена достоверность отличия данного показателя между детьми 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$).

Ретроспективный анализ структуры заболеваний, реализованных в позднем неонатальном периоде у детей, рожденных от матерей с различными типами гестационного процесса, показал, что наиболее благоприятный вариант отмечен в 1-й группе. Острые респираторные заболевания (ринофарингит и др.) зарегистрированы у двух детей, у трех пациентов диагностирована колонизация кишечника условно-патогенной микрофлорой за счет незначительной диссоциации кишечной палочки, у одного ребенка на 20-й день жизни были зафиксированы аллергические высыпания на коже, обусловленные алиментарными погрешностями матери.

В 3-й группе детей на первом месяце жизни в 2,7 раза чаще по сравнению со 2-й группой отмечены проявления инфекционной патологии. При этом обращало на себя внимание наличие гнойно-септической патологии (омфалит, конъюнктивит). У трех девочек из 3-й группы был диагностирован вульвит при гинекологическом осмотре с микробиологическим подтверждением кишечной палочки. У 8 детей (47%) 3-й группы выявлена колонизация кишечника условно-патогенной микрофлорой: золотистый стафилококк (10^5 и более), грибы рода

Candida albicans (10^5 и более). Содержание анаэробной флоры было изменено за счет снижения лакто- и /или бифидобактерий. Изменения со стороны кожного покрова и подкожно-жировой клетчатки регистрировались в 10% случаев. В то же время у детей 2-й группы обращала на себя внимание большая встречаемость ранних форм кожных аллергических реакций (37%).

Для оценки специфичности клеточной сенсibilизации к ткани плаценты были проведены исследования в реакции торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ) с фитогемагглютинином (ФГА) и плацентарными антигенами. Лишь у беременных 2-й группы выявлено наличие специфической клеточной сенсibilизации к ткани плаценты, не только материнской (МЧ), но и детской части (ДЧ) (табл.).

Проведенные иммунологические исследования продемонстрировали зависимость изменений в системе клеточного иммунитета по супрессорному типу в зависимости от характера гестационных нарушений у матери (см. табл.).

У детей, родившихся от матерей с физиологическим течением беременности, параметры клеточного звена иммунитета характеризовались оптимальным абсолютным лимфоцитозом с количеством лейкоцитов $10,5 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$, средний уровень лимфоцитов составил $60,71 \pm 5,16\%$. Уровень CD3 клеток соответствовал нижней границе нормы, количество CD4 позитивных клеток было доминирующим и составило $30,8 \pm 0,9\%$, клетки-эффекторы (цитотоксические клетки) составили 23,73%. Соотношение между иммунорегуляторными клетками (CD4 / CD8) было равно 1,29. Данный показатель характеризует физиологическую иммуносупрессию здоровых детей, направленную на профилактику иммунокомплексной патологии из-за массивного антигенного воздействия на иммунную систему ребенка [8]. Отличительной особенностью данного возрастного периода является невысокая концентрация активационных маркеров (CD25) и маркеров системы естественной цитотоксичности (CD16). Полученные данные являются закономерными и отражают течение так называемой физиологической иммунодепрессии у детей первых месяцев жизни [9–12]. Концентрация имму-

Характеристика
иммунологических параметров у обследованных детей, $M \pm m$

Показатель	Группа		
	1 (n = 38)	2 (n = 35)	3 (n = 32)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,50 \pm 0,54	8,28 \pm 0,50*	9,31 \pm 0,29
Лимфоциты, %	60,71 \pm 5,16	52,35 \pm 1,35*	54,50 \pm 2,48
CD3, %	50,83 \pm 2,18	41,00 \pm 1,43*	46,15 \pm 3,02
CD4, %	30,80 \pm 0,90	22,24 \pm 1,72*	25,47 \pm 2,81
CD8, %	23,73 \pm 2,20	21,84 \pm 2,03	24,63 \pm 1,34
CD25, %	6,47 \pm 0,53	6,99 \pm 0,30	7,09 \pm 0,46
CD16, %	4,55 \pm 0,61	8,80 \pm 0,64*	6,18 \pm 0,85
CD20, %	9,19 \pm 0,59	10,38 \pm 0,68	10,18 \pm 0,67
IgG, г/л	5,11 \pm 0,59	7,26 \pm 0,79*	6,20 \pm 0,37
IgA, г/л	0,15 \pm 0,01	0,15 \pm 0,01	0,19 \pm 0,04
IgM, г/л	0,35 \pm 0,04	0,42 \pm 0,14	0,46 \pm 0,11
ЦИК, усл. ед.	14,04 \pm 2,13	18,27 \pm 1,96	16,85 \pm 1,42
ИРИ (CD4 / CD8)	1,32 \pm 0,09	1,15 \pm 0,13	1,03 \pm 0,98*
РТМЛ с ФГА (МЧ)	88,46 \pm 6,32	45,52 \pm 2,62*	74,54 \pm 5,21
РТМЛ с ФГА (ДЧ)	90,61 \pm 7,26	40,15 \pm 2,16*	77,72 \pm 6,12

Примечание: * – достоверность отличия результатов по сравнению с данными в 1-й группе при $p < 0,05$.

ноглобулинов была невысокой, особенно IgA и IgM. Уровень ЦИК в сыворотке крови составил $14,04 \pm 2,13$ усл. ед.

Выраженная степень иммуносупрессии по параметрам Т-клеточного звена иммунитета была определена у детей во 2-й группе. Достоверность отличия по сравнению с данными, полученными у детей 1-й группы, установлена по содержанию общего количества лейкоцитов, CD3 и клеток хелперной направленности. Отмечено снижение содержания CD8 клеток [9]. В то же время субпопуляционные изменения привели к существенному снижению ИРИ, что в 1,3 раза отличается от аналогичных показателей у детей 1-й группы. Тенденция к увеличению прослеживалась также по концентрации активационных маркеров CD25. Вместе с тем отличительной особенностью детей данной группы было достоверное увеличение содержания клеток цитолитической направленности CD16. Результатом этого вида иммунологической перестройки явилось увеличение концентрации ЦИК в 1,3 раза по сравнению с аналогичным показателем у детей, рожденных при физиологическом течении беременности.

Характеризуя иммунологические параметры у детей 3-й группы, следует отметить

нарастание супрессорных изменений по отношению к сравниваемым параметрам у детей 1-й группы (см. табл.). Происходило снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов, наметилась тенденция к снижению числа CD3 и клеток-хелперов с незначительным увеличением количества CD8. В результате субпопуляционных изменений произошло уменьшение ИРИ до 1,03. При этом содержание CD25 позитивных клеток увеличилось. Аналогичная закономерность отмечена по содержанию клеток естественной цитотоксичности CD16. Тенденцию к дизиммуноглобулинемии с недостоверным увеличением числа В-лимфоцитов, концентрации ЦИК и IgM имели параметры гуморального звена иммунитета. Совокупность представленных данных свидетельствует об увеличении антигенной нагрузки на иммунную систему, и в первую очередь инфекционного характера, вследствие чего происходило увеличение концентрации IgM в 1,3 раза по сравнению с данными, полученными у детей 1-й группы.

Заключение

Проведенные клинико-иммунологические исследования позволяют констатировать зависимость изученных показателей у де-

тей, рожденных в разных условиях течения беременности у их матерей. Выраженная иммуносупрессия с элементами нарушения иммунологической толерантности формируется у детей 2-й группы с начальными клиническими проявлениями аллергического поражения кожи. У детей 3-й группы, рожденных от матерей с гестозом, формировались иммуносупрессорные изменения с реализацией инфекционного синдрома. Полученные нами результаты необходимо учитывать в практической работе педиатра (неонатолога) при формировании групп риска и проведении своевременных профилактических мероприятий.

Список литературы

1. *Абрамченко В. В.* Клиническая перинатология. СПб., 1996.
2. *Базина М. И.* Беременность и роды при внутриутробных инфекциях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2000.
3. *Кулаков В. И., Барышнев Ю. И.* Новорожденные высокого риска. М., 2006.
4. *Кулаков В. И., Орджоникидзе Н. В., Тютюник В. Л.* Плацентарная недостаточность и инфекция. М., 2004.
5. *Бурдули Г. М., Фролова О. Г.* Репродуктивные потери (клинические и медико-социальные аспекты). М., 1997.
6. *Кулаков В. И., Мурашко Л. Е.* Преждевременные роды. М., 2002.
7. *Старостина Т. А., Демидова Е. М., Анкировская А. С.* Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности // *Акушерство и гинекология.* 2002. № 5. С. 59–61.
8. *Клиническая иммунология и аллергология* / Под ред. А. В. Караулова. М., 2002.
9. *Володин Н. Н., Дегтярева М. В.* Иммунология перинатального периода (проблемы и перспективы) // *Педиатрия.* 2001. № 4. С. 4–8.
10. *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Иммунология: Пер. с англ. М., 2000.
11. *Сетиашвили Р. И.* Основы физиологии иммунной системы. М., 2003.
12. *Сухих Г. Т., Ванько Л. В.* Иммунология беременности. М., 2002.

Материал поступил в редколлегию 30.11.2009

S. M. Kolesnikova, E. A. Levkova

Clinical and Immunological Features of Infants Born from Mothers with Pathology of Gestational Process

There were 115 pregnant women with different types of gestation under study (I group – physiological pregnancy, II group – EPH-gestosis, III group – the threat of termination) and 105 children corresponding to the group of their mothers. The clinical and immunological research has revealed dependence the studied indicators of infants from the features of a currency their mothers pregnancy.

Keywords: children's health, gestational process, immunological research.