

© Проценко А.М., 2022

УДК 616-092

Проценко А.М.

Влияние аутоантител к инсулину у беременных с сахарным диабетом I типа на состояние новорожденных

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Цель исследования – оценка роли антител 1, 2 и 3-го порядков к инсулину у беременных с сахарным диабетом I типа (СД1) в перинатальных исходах.

Методика. Разработаны иммуноферментные тест-системы для определения антител различных порядков (АТ1, АТ2 и АТ3) к инсулину. Обследованы 188 женщин с диагнозом СД1 в возрасте от 19 до 34 лет во время беременности, которая у всех завершилась родами. Все женщины были разделены на группы, в зависимости от содержания АТ различных порядков к инсулину во время беременности. Клинически обследованы 188 новорожденных этих женщин.

Результаты. Наиболее благоприятной в плане показателей здоровья новорожденных оказалась группа женщин с преимущественным повышением АТ1 к инсулину. Детей в относительно удовлетворительном состоянии у них было статистически значимо ($p < 0,05$) больше по сравнению со всеми остальными группами. Наиболее неблагоприятной в отношении состояния новорожденных оказалась группа пациенток с преимущественным повышением АТ2 к инсулину. Среди них было 22,8% детей, родившихся в тяжелом состоянии и 45,7% детей в состоянии средней тяжести (в сумме – 68,5%, что значимо больше, чем в других группах, $p < 0,05$). АТ3 к инсулину частично нивелировали патогенное действие соответствующих АТ2.

Заключение. Преимущественное повышение АТ1, АТ2 или АТ3 к инсулину во время беременности у женщин с СД1 оказывает существенное влияние на перинатальные исходы.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа; беременность; новорожденные; антитела к инсулину; антиидиотипические антитела

Для цитирования: Проценко А.М. Влияние аутоантител к инсулину у беременных с сахарным диабетом I типа на состояние новорожденных. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(3): 59-68.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.59-68

Для корреспонденции: Проценко Анна Мергеновна, e-mail: ahummedova@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы госзадания FGFU-2022-0011.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.06.2022

Принята к печати 14.06.2022

Опубликована 12.09.2022

Protsenko A.M.

Effects of insulin autoantibodies of different orders in pregnant women with type 1 diabetes mellitus on the condition of the newborn

Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315

Aim. To assess the effect of insulin antibodies of 1, 2 and 3 orders in pregnant women with type 1 diabetes mellitus (DM1) on perinatal outcomes.

Methods. ELISA test systems had been developed to detect insulin antibodies of various orders (AT1, AT2, and AT3). 188 women with DM1 aged 19 to 34 years were examined during pregnancy, which ended in childbirth in all cases. All women were divided into groups based on the content of insulin antibodies of various orders during pregnancy. 188 newborns of these women were clinically examined.

Results. The most favorable indicators of newborn health were observed in the group of women with a predominant increase in anti-insulin AT1. In this group, significantly ($p < 0.05$) more infants were in a relatively satisfactory condition than in all other groups. The least favorable condition of newborns was observed in the group with a predominant increase in anti-insulin AT2: 22.8% of infants were in a severe condition and 45.7% were in a moderately severe condition (total 68.5%, which was more than in other groups, $p < 0.05$). Anti-insulin AT3 partially neutralized the pathogenic effect of the respective AT2.

Conclusion. The predominant increase in anti-insulin AT1, AT2 or AT3 during pregnancy of women with DM1 significantly influences the perinatal outcomes.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, pregnancy, newborns, antibodies to insulin, anti-idiotypic antibodies

For citation: Protsenko A.M. Effects of insulin autoantibodies of different orders in pregnant women with type 1 diabetes mellitus on the condition of the newborns. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(3): 59-68. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.59-68

For correspondence: Protsenko A.M., Researcher at the Laboratory of General and Perinatal Neuroimmunopathology of the NIIOPP, e-mail: ahummedova@mail.ru

Financing. The work was performed within the framework of the state task FGFU-2022-0011

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

Received 01.06.2022

Accepted 14.06.2022

Published 12.09.2022

Эпидемиологические исследования показывают, что у женщин, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД1), значительно увеличиваются риски серьезных осложнений развития эмбриона и плода по сравнению с общей популяцией беременных. При наличии у матери СД1 диабетическую фетопатию (ДФ) имеют до 75% новорожденных [1], перинатальная заболеваемость и смертность в 3-9 раз выше, чем у беременных не страдающих СД1 [2]. Некомпенсированный полностью СД1 во время беременности, согласно Global report on diabetes (2016), может оказывать негативное воздействие на мать и плод и приводить к существенному увеличению риска потери плода, врожденных пороков развития, мертворождениям и перинатальной смертности.

У детей, рожденных от матерей с СД1, 50% перинатальной смертности приходится на врожденные пороки развития, в то время как у детей, рожденных женщинами, не страдающими СД, данный показатель составляет не более 20-30% [3]. У этих детей часто выявляют аномальную массу тела, неонатальную гиперинсулинемию, гипогликемию, изменения толерантности к глюкозе, нарушения липидного метаболизма. Часто у них страдают нервная и сердечно-сосудистая системы [1]. Положение осложняется тем, что даже добившись нормального уровня сахара в крови во время беременности у пациенток с СД1, не всегда удается кардинально улучшить перинатальные исходы: риск врожденных пороков остается повышенным в 2-6 раз, а риск перинатальной смертности — в 3,5–8,5 раз (по сравнению с общей популяцией) [4]. При этом достижение нормогликемии у беременных с СД1 не приводит к полной нормализации у них обменных процессов [5].

При рассмотрении возможных механизмов неблагоприятного влияния СД1 матери на перинатальные исходы многие исследователи в настоящее время

пришли к заключению о важнейшей роли изменений в гуморальном звене материнской иммунной системы, а именно, повышенной продукции антител (АТ) к инсулину [6]. Показана связь худших неонатальных исходов с наличием аутоантител (аАТ) к островковым клеткам у матерей.

Высокое содержание АТ к антигенам островковых клеток поджелудочной железы, в том числе АТ к инсулину, выявляется в крови большинства больных СД1. В ряде случаев наступлению явного диабета предшествует довольно длительный субклинический период, характеризующийся появлением в крови аАТ против островково-специфических аутоантигенов [7]. Полагают, что взаимодействие таких АТ с антигенами β -клеток островков приводит к разрушению этих клеток с последующей редукцией выработки инсулина. На более поздних стадиях заболевания, когда собственные β -клетки уже полностью разрушены, выявляемые повышенные уровни противоинсулиновых АТ, вероятно, образуются уже на экзогенно вводимый инсулин.

В литературе обычно рассматривается содержание идиотипических антител к инсулину, или антител 1-го порядка (АТ1). При этом имеется лишь очень ограниченное число публикаций, касающихся изучения содержания антиидиотипических антител (АИАТ) к инсулину при диабете, или антител 2-го порядка (АТ2) [8]. Что касается АТ3 к инсулину при СД1, то, судя по данным доступной литературы, таких исследований не проводилось.

По имеющимся данным, АТ2 к инсулину оказывают существенное влияние на особенности течения СД1 [9]. Известно, что АИАТ (АТ2) против биологически активных веществ, как правило, обладают способностью взаимодействовать не только с $F_{(ab)}$ -фрагментами соответствующего идиотипа АТ1, но и с рецепторами исходного вещества, как бы «мимикрируя» при этом под образ самого антигена [2]. Это дает основание для предполо-

жения, что АИАТ к инсулину, являясь как бы иммунохимическим подобием, «зеркальным» отображением самого инсулина, обладают способностью связываться с его рецепторами и проявлять, таким образом, активность, свойственную антирецепторным антителам.

Несмотря на то, что многие аспекты влияния иммунных нарушений при СД1 у беременных на перинатальные исходы уже достаточно хорошо изучены [9–11], до сих пор не произведена комплексная оценка влияния антител различных порядков к инсулину (АТ1, АТ2 и АТ3) на особенности углеводного обмена у беременных с СД1 и на состояние здоровья их новорожденных. В то же время такие исследования представляются нам чрезвычайно важными, поскольку могут раскрыть новые механизмы влияния иммунных изменений у беременных с СД1 на перинатальные исходы, а также определить перспективы более эффективной коррекции выявляемых нарушений.

Цель настоящего исследования – оценка роли антител 1, 2 и 3-го порядка к инсулину у беременных с СД1 в перинатальных исходах.

Методика

В ходе работы проводили определение уровней антител разного порядка (АТ1, АТ2, АТ3) к инсулину у женщин с СД1 и группы контроля с помощью стандартного твердофазного ИФА. С этой целью планшеты активировали:

1) олигомерным инсулином человека (полимеризованным глютаровым альдегидом) для выявления антиинсулиновых АТ1;

2) F(ab)₂-фрагментами антиинсулиновых АТ1 (полученными из соответствующих АТ1, выделенных из сыворотки иммунизированных инсулином кроликов) для определения содержания АТ2;

3) F(ab)₂-фрагментами антиинсулиновых АТ2 (полученными из соответствующих АТ2, выделенных из сыворотки иммунизированных F(ab)₂-фрагментами антиинсулиновых АТ1 кроликов) для определения содержания АТ3.

Коэффициент вариации созданных тест-систем составлял не более 10%.

Иммунореактивность (ИР) каждого образца исследуемых сывороток выражали в условных единицах (у.е.), отражавших проценты иммунореактивности образца от интенсивности реакции стандартной сыворотки в соответствии с уравнением:

$$\text{ИР} = \frac{\text{ОП анализируемого образца} \times 100}{\text{ОП стандартной сыворотки}} - 100$$

где ОП – оптическая плотность.

В качестве стандартной сыворотки использовали пулированную сыворотку здоровых доноров в возрасте от 19 до 37 лет.

Для выяснения, антитела какого порядка преобладают, высчитывали соотношение относительных уровней сывороточного содержания антиинсулиновых АТ1, АТ2 и АТ3. Для этого были введены коэффициенты K :

$$K1(АТ1/АТ2) = (y.e.1 + 100)/(y.e.2 + 100)$$

$$K2(АТ2/АТ3) = (y.e.2 + 100)/(y.e.3 + 100)$$

$$K3(АТ1/АТ3) = (y.e.1 + 100)/(y.e.3 + 100), \text{ где}$$

y.e.1 – уровень АТ1 в условных единицах

y.e.2 – уровень АТ2 в условных единицах

y.e.3 – уровень АТ3 в условных единицах.

Уровни антител 1-го, 2-го и 3-го порядков считали сбалансированными, если коэффициенты K находились в пределах 1,2 – 0,8. Повышение коэффициентов $K1 > 1,2$ и $K3 > 1,2$ расценивали как преобладание АТ1, при $K2 > 1,2$ – как преобладание АТ2. Уменьшение коэффициента $K1 < 0,8$ говорит о преобладании АТ2, при $K2 < 0,8$ и $K3 < 0,8$ – о преобладании АТ3.

Клинический материал. Исследование выполнено по международным правилам работы с биоматериалом людей и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 26.

Были обследованы 188 женщин с диагнозом СД1 в возрасте от 19 до 34 лет, у которых в дальнейшем наступила беременность, завершившаяся родами. Все женщины оформляли добровольное информированное согласие на участие в исследовании. (Работа одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИОПП, протокол № 3 от 06.07.22 г.).

Продолжительность заболевания СД1 у включенных в исследование беременных женщин – более 1 года. Все женщины получали инсулинотерапию. Какая-либо другая выраженная патология, не связанная с СД1, у них отсутствовала. В качестве контроля наблюдались 32 беременные в возрасте от 17 до 35 лет без эндокринной патологии, аутоиммунных заболеваний, сопутствующей соматической патологии, психических и инфекционных заболеваний.

Группы беременных женщин. Все женщины были разделены на 5 групп, включая контрольную группу, в зависимости от содержания АТ различных порядков к инсулину во время беременности: Обследования на содержание АТ к инсулину проводили дважды на сроках 9-11 и 29-33 нед беременности.

1-я группа – женщины, у которых уровень АТ1, АТ2, АТ3 к инсулину не превышал норму – 51 женщина (27,1%).

2-я группа – женщины с преобладанием АТ1 к инсулину – 49 человек (26,1%);

3-я – группа – женщины с преобладанием АТ2 к инсулину – 35 человек (18,6%);

4 группа – женщины с преобладанием АТ3 к инсулину – 53 человека (28,2%);

5 группа (контрольная) – пациентки без СД1 с физиологическими сбалансированными уровнями определяемых антител – 32 женщины.

При наблюдениях за новорожденными оценивали состояние ребенка и его матери при рождении и особенности течения раннего неонатального периода. Оценка состояния ребенка в раннем неонатальном периоде проводилась врачом-неонатологом ежедневно в период его нахождения в родильном доме. В ходе наблюдений за новорожденными анализировали:

– состояние ЦНС (в том числе признаки нарушения мозгового кровообращения, наличие тремора подбородка и конечностей, гипотонии, нарушение процессов сосания и глотания);

– наличие респираторных нарушений (отсутствие самостоятельного или ослабленное дыхание, рассеянные хрипы в легких, вторичное апное, что в некоторых случаях требовало перевода на искусственную вентиляцию легких);

– сердечно-сосудистые нарушения (аритмия, приглушенность сердечных тонов, систолический шум);

– заболевания желудочно-кишечного тракта (пауз кишечника, кишечная непроходимость);

– содержание антител различного порядка к инсулину в течение всего раннего периода адаптации.

В группу сравнения вошли новорожденные, родившиеся у матерей контрольной группы.

Группы новорожденных. Новорожденные были разделены на 4 группы, в зависимости от их клинического состояния:

– группа Ia – 54 новорожденных (и их матери) – 28,7% с относительно удовлетворительным состоянием при рождении и в раннем неонатальном периоде;

– группа Ib – 62 новорожденных (и их матери) – 33,0% с незначительными поражениями ЦНС при рождении и положительной динамикой состояния в течение раннего неонатального периода

– группа II – 55 новорожденных (и их матери) – 29,3% в состоянии средней тяжести при рождении и в раннем неонатальном периоде;

– группа III – 17 новорожденных (и их матери) – 9,0% с тяжелым состоянием при рождении и в течение раннего неонатального периода, 1 ребёнок из этой группы погиб постнатально в раннем неонатальном периоде.

Различия показателей в группах наблюдений оценивали путем попарного сравнения всех измерений в двух группах с помощью ряда непараметрических критериев (Уилкоксона-Манна-Уитни, Смирнова, Фишера, Хи-квадрат). Ответ получали в форме вероятности.

Результаты

У обследуемых беременных синдром задержки роста плода (СЗРП) отмечался у 44 женщин из 188 (24,5%), чаще всего у женщин 3-й группы (15 человек – 42,8%). В остальных группах частота встречаемости СЗРП была следующей: в 1-й группе – у 9 (17,6%), во 2-й – у 6 (12,2%), в 4-й группе – у 14 женщин (26,4%).

Данные по массе тела новорожденных представлены в **таблице 1**. При анализе этих данных видно, что тенденция к наибольшим отклонениям в весе наблюдались у детей женщин 3-й группы. У 34,3% из них (12 детей) масса тела колебалась в диапазоне 2000–3000г. С микросомией (менее 2000 г) в этой группе было 3 ребенка (8,6%).

Наиболее высокие показатели массы тела новорожденных были отмечены у женщин 2-й группы. Так, количество детей с массой более 3 кг у женщин 2-й группы было статистически значимо ($p < 0,05$) больше, чем у женщин 3-й группы.

Многие исследователи отмечают, что нарушения в системе гуморального иммунитета матери при СД являются одной из причин рождения у них детей с аномальной массой тела [12]. Другие исследователи не обнаружили связи между присутствием аАТ к инсулину у матерей с СД1 и массой тела новорожденных [13].

У наблюдавшихся 188 беременных с СД1 роды завершились рождением живых детей. У 1 женщины новорожденный погиб в постнатальном периоде.

Осложнения при родах гипоксически-ишемического характера у новорожденных. Среди осложнений при родах у новорожденных отмечены состояния асфиксии разной степени тяжести. Частота их встречаемости представлена в **таблице 2**.

Как видно из представленной таблицы, наблюдалась тенденция к увеличению более тяжелых форм асфиксии у новорожденных от женщин 3-й группы. Одним из наиболее частых видов патологии новорожденных от матерей с СД1 являются нарушения функций ЦНС, в первую очередь – гипоксически-ишемического поражения ЦНС I, II и III степени тяжести. На **рис. 1** представлены различия по степени выраженности таких поражений у новорожденных от матерей исследуемых групп. При анализе представленных диаграмм видно, что степени нарушения мозгового кровообращения (НМК) коррелируют с содержанием АТ различных порядков к инсулину.

Наибольшее число новорожденных с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС II и III степени наблюдалось у женщин 3-й группы (27 человек – 77,2%), что существенно больше ($p < 0,05$), чем в любой другой группе.

Результаты исследования нарушений функций ЦНС у новорожденных свидетельствовали о том, что наиболее благоприятные показатели наблюдались у детей женщин 2-й группы (с преимущественным повышением АТГ к инсулину), а самые неблагоприятные – у детей женщин 3-й группы.

Анализ параметров гликемии новорожденных от матерей с СД1. Анализ основных параметров гликемии был проведен у всех 188 новорожденных от матерей с СД1. У 104 детей (55,3%) медианы среднесуточного уровня глюкозы в крови соответствовали значениям, характерным для здоровых новорожденных (2,0–5,6 ммоль/л). Отклонения от нормального уровня выявлены у 84 новорожденных (44,7%), из них синдром ги-

погликемии отмечен у 46, а гипергликемии – у 38 новорожденных (24,5% и 20,2% соответственно). Частота проявления гипер- и гипогликемических состояний по группам детей представлена на **рис. 2**.

Нормогликемия чаще всего определялась у новорожденных с удовлетворительным состоянием или с незначительными отклонениями в группах Ia и Ib. Так, в 1-е сут жизни нормальный уровень глюкозы в группах Ia и Ib отмечен у 39 (72,2%) и 39 (62,9%) детей соответственно, что статистически значимо выше ($p < 0,01$), чем в группе III (17,6%, 3 новорожденных). Частота проявлений дисглюкоземии возрастала по мере утяжеления состояния новорожденных: от 27,8% в группе Ia до 82,4% в группе III ($p < 0,05$).

В группе Ia новорожденных с гипогликемией было 9 человек (16,7%), со слабо выраженной гипергликемией – 6 (11,1%). У новорожденных группы Ib нормальный уровень глюкозы определялся в 62,9%

Таблица 1/Table 1

Масса тела новорожденных у матерей с СД1 (г)**Newborn body weight in mothers with DM1 (g)**

Группы женщин Women's group	Масса тела новорожденного (г) Newborn body weight (g)			
	< 2000	2000-3000	3000-4000	>4000
1-я – 51 чел./people	1 (2,0%)	13 (25,5%)	34 (66,7%)	3 (5,9%)
2-я – 49 чел./people	-	9 (18,4%)	36 (73,5%)*	4 (8,2%)
3-я – 35 чел./people	3 (8,6%)	12 (34,3%)	20 (57,1%)	-
4-я – 53 чел./people	1 (1,9%)	17 (32,1%)	34 (64,2%)	1 (1,9%)
5-я (контрольная) – 32 чел. 5-я control group – 32 people	-	4 (12,5%)	27 (84,4%)	1 (3,1%)

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении с 3-й группой.

Note. * – $p < 0,05$ in comparison with the 3rd group.

Таблица 2/Table 2

Степень тяжести асфиксии у новорожденных в различных группах**The severity of asphyxia in newborns in different groups of pregnant women**

Группы беременных женщин Pregnant women groups	Степень тяжести асфиксии Degree of severity of asphyxia		
	Лёгкая light	Средняя medium	Тяжёлая heavy
1-я – 51 человек/people	15 (29,4%)	9 (17,6%)	-
2-я – 49 человек/people	16 (32,7%)	10 (20,4%)	-
3-я – 35 человек/people	12 (34,3%)	11 (31,4%)	1 (2,9%)
4-я – 53 человек/people	21 (39,6%)	13 (24,5%)	-
5-я (контрольная) – 32 чел. 5-я control group – 32 people	2 (6,3%)	1 (3,1%)	-

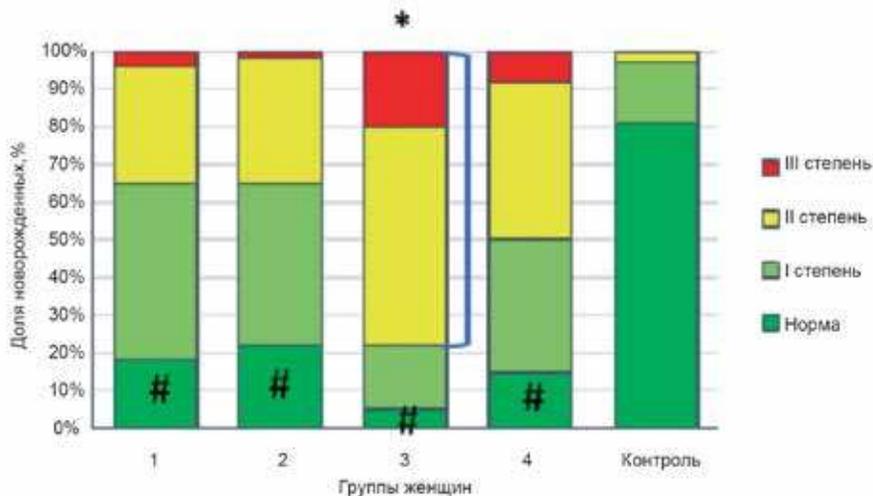


Рис. 1. Степень гипоксически-ишемического поражения ЦНС новорожденных у женщин различных групп. По вертикали – доля новорожденных с той или иной степенью поражения ЦНС, %; по горизонтали – группы беременных женщин. * – отличия от групп 1-й, 2-й, 4-й и контрольной группы; # – отличия от контрольной группы.

Fig. 1. Degrees of hypoxic-ischemic lesions of the neonatal central nervous system in women of different groups. The vertical axis is the proportion of newborns with some degree of CNS damage, %; horizontal – groups of pregnant women; * – differences from groups 1,2,4 and control group; # – differences from control group. Grade III – red, II – yellow, I – light green; dark green – norm.

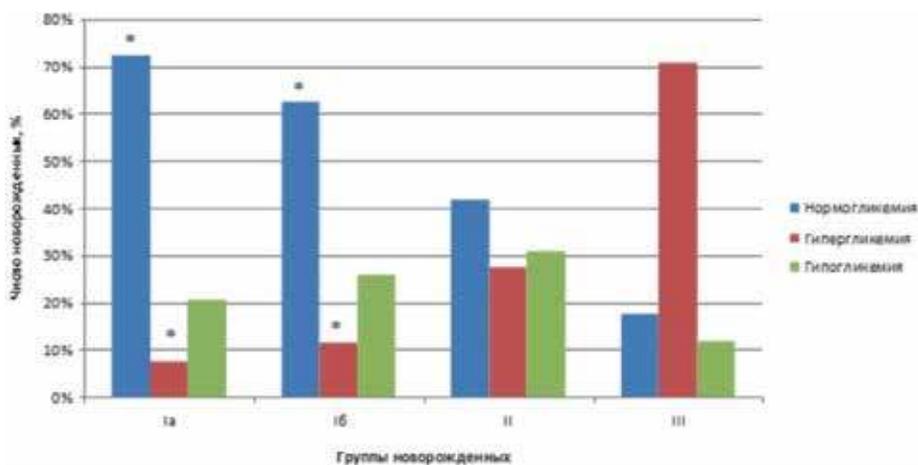


Рис. 2. Частота проявления среднесуточной нормогликемии, гипо- и гипергликемии в группах новорожденных в зависимости от тяжести их состояния. * – $p < 0,01$ по сравнению с группой III.

Fig. 2. Frequency of average daily normoglycemia, hypo- and hyperglycemia in the groups of newborns depending on the severity of their condition. The vertical axis – number of newborns; horizontal – neonatal groups; normoglycemia – blue, hyperglycemia – red, hypoglycemia – green. * – $p < 0.01$ compared with group III.

(39 чел.) наблюдений, а нарушения гликемического состояния в 1-е сут жизни отмечены у 23 (37,1%) детей.

Группа II новорожденных статистически значимо ($p < 0,05$) отличалась от групп Ia и Ib снижением числа детей с нормальным уровнем гликемии до 41,8% (23 чел.) и увеличением числа детей с дисгликоземией до 58,2% (32 чел.),

Гипогликемия первых часов жизни у 17 детей имела неодинаковый характер: у одних (9 человек) она была непродолжительной и легко компенсировалась. У другой части новорожденных II группы (8 человек) гипогликемия отличалась устойчивостью и с трудом поддавалась терапии. У этих детей проявлялись клинические симптомы гипоксии: снижение двигательной и условно-рефлек-

торной активности, трудности с дыханием. Для матерей этих детей, в целом, было характерно субкомпенсированное течение СД1. Гипергликемия, зафиксированная в первые часы жизни у 15 новорожденных, в 80,0% случаев достигала значений 7,0 ммоль/л. Однако она не сопровождалась выраженными клиническими проявлениями и отличалась непродолжительностью.

В III группе установлено снижение количества детей с нормальным содержанием глюкозы в крови до 17,6% (3 чел.) и повышение числа новорожденных с дисглюкоземией до 82,4% (14 чел.): 8 детей (47,1%) с гипергликемией и 6 (35,3%) – с гипогликемией.

Гипергликемия с уровнем выше 6,5 ммоль/л имела место у 29,4% (5 чел.) детей и отличалась устойчивостью и рефрактерностью к инсулинотерапии. Примечательно, что матери этих детей были отнесены к 3-й группе, т.е. с преимущественным повышением АТ2 к инсулину.

Гипогликемия первых часов жизни у части детей данной группы (3 чел., 17,6%) была сравнительно непродолжительной и приходила в норму от инъекций раствора глюкозы. У другой части новорожденных (3 чел., 17,6%), среди которых были недоношенные дети, гипогликемия носила устойчивый характер. Важно подчеркнуть, что матери этих детей страдали тяжелой формой СД1 в стадии субкомпенсации.

Анализ взаимосвязи между состоянием здоровья новорожденных и уровнем определяемых аАТ. Для анализа

взаимосвязи между состоянием здоровья новорожденных и уровнем определяемых аАТ мы разделили новорожденных на несколько групп в соответствии с тяжестью их состояния и особенностями течения раннего неонатального периода. Распределение этих детей по группам женщин с различным содержанием противоионсулиновых аАТ представлено на рис 3.

Анализ представленных диаграмм показал, что опять наиболее благоприятной в плане показателей здоровья новорожденных оказалась 2-я группа женщин с преимущественным повышением АТ1 к инсулину. В этой группе детей в тяжелом состоянии было меньше всего – 2,0%. К группе Ia относилось 51,0% детей, что статистически значимо ($p < 0,05$) больше по сравнению со всеми остальными группами детей от матерей с СД1.

Наиболее неблагоприятной в отношении состояния новорожденных оказалась 3-я группа беременных женщин. Среди них было 22,8% детей, родившихся в тяжелом состоянии и 45,7% детей в состоянии средней тяжести (в сумме – 68,5%, что значимо больше, чем в других группах, $p < 0,05$). В этой группе один ребёнок, родившийся в тяжёлом состоянии, умер в раннем неонатальном периоде.

Исходя из сказанного, можно сделать вывод о том, что АТ2, как было показано выше, блокируя рецепторы инсулина, создают основу для инсулинорезистентности, а АТ3 к инсулину, синтез которых индуцируется

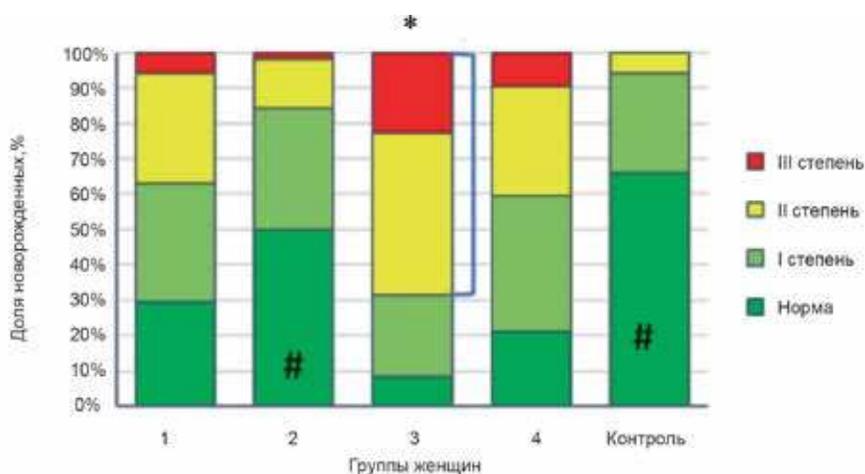


Рис. 3. Состояние здоровья новорожденных у женщин различных групп.

* – отличия от 1-й, 2-й, 4-й и контрольной групп; # – отличия от 1-й, 3-й и 4-й групп

По вертикали – доля новорожденных с различной тяжестью состояния, %; по горизонтали – группы беременных женщин.

Fig. 3. Health status of newborns in women of different groups.

The vertical axis – percentage of newborns with varying severity of condition, %; horizontal – groups of pregnant women. III (red), II (yellow), Ib (light green), Ia (dark green) – groups of newborns according to the severity of their condition.

соответствующими АТ2, связывают АТ2 и тем самым блокируют их патогенное действие.

В целом, полученные результаты продемонстрировали взаимосвязь между особенностями гуморального аутоиммунитета к инсулину и состоянием здоровья родившихся детей.

Клиническая характеристика новорожденных различных клинических групп. Приведем краткую клиническую характеристику детей, отнесенных нами к различным клиническим группам.

Все дети группы Ia (54 чел.) родились своевременно и в хорошем или удовлетворительном состоянии, с оценкой по шкале Апгар равной или выше 8 баллов. Масса тела при рождении по перцентильной шкале оценки для подавляющего большинства (96,3%) детей данной группы (52 чел.) соответствовала диапазону 25–75 П. У 3,7% новорожденных (2 чел.) имели место признаки макросомии с оценкой >75 П. У части детей (11,1%, 6 чел.) на 2-е сут проявилась желтуха, вскоре исчезающая. У 7 детей (13,0%) к началу 2-х сут появились слабые симптомы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Эти состояния достаточно быстро (в течение 5–6 сут) нормализовались. Все дети этой группы были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Для детей группы Ib при рождении характерно удовлетворительное состояние (по шкале Апгар 7–8 баллов) и признаки гипоксически-ишемического поражения ЦНС I степени, выражающиеся в повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, расстройствах сна, срыгивании, треморе подбородка, усилении или снижении рефлексов, снижении тонуса мышц. У большинства детей этой группы (54 ребёнка, 87,1%) в первые 3–4 сут не отмечалось значительных нарушений здоровья, однако у 12,9% (8 детей), рожденных в удовлетворительном состоянии, к началу 2-х сут здоровье ухудшилось до среднетяжелого. У этих детей проявились симптомы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости и двигательных расстройств, которые достаточно быстро компенсировались соответствующими лечебными мероприятиями. У 6 из них наблюдались гипогликемические состояния, сопровождавшиеся признаками акроцианоза. В результате предпринятого лечения их состояние быстро улучшалось, хотя при этом у 2 новорожденных сохранялась небольшая мышечная гипотония и слабо выраженное нарушение рефлекторной активности. При этом выявляемые нарушения ЦНС не превышали легкой степени тяжести.

Группу II (55 детей) составили новорожденные, состояние которых оценивалось как среднетяжелое. Из них 14 детей (25,5%) родились недоношен-

ными. В состоянии асфиксии средней тяжести родилось 27 детей (49,1%). Оценка по шкале Апгар в основном не превышала 7 баллов на 1-й мин, но к 5-й мин у 74,5% (41 ребёнок) достигала 8 баллов.

Масса тела при рождении по перцентильной шкале оценки у 21,8% (12 детей) составляла <25 П с признаками микросомии, и у такого же количества детей имели место признаки макросомии с оценкой >75 П. У 34,5% (19 новорожденных) определялся синдром морфофункциональной незрелости, что дополнительно осложнялось серьезной потерей массы тела в первые 3–4 сут. В течение первых 2 сут жизни у 25,5% (14 новорожденных) состояние ухудшалось от среднетяжелого до тяжелого. Конъюгационная желтуха появилась у 17 (30,9%) детей. Нарушения функции ЦНС характеризовались проявлением симптомов НМК I, II или III степени, синдромами гипервозбудимости у 26 детей (47,3%), угнетения функций ЦНС – у 23 детей (41,8%), мышечной дистонией – у 36 детей (65,5%), нарушениями зрения, косоглазием у 3 (5,5%) детей. У 7 детей (12,7%) развился судорожный синдром.

Все новорожденные II группы сразу после рождения получали соответствующее лечение. Большинству детей требовалась интенсивная терапия. Проводилась оксигенотерапия, инфузионная, гемостатическая и дегидратационная терапия, искусственная вентиляция легких в случаях дыхательной недостаточности. Дети получали антибиотики, комплекс метаболитов и адаптогенных препаратов. Практически все новорожденные данной группы в состоянии средней тяжести проходили второй этап выхаживания.

Группа III состояла из 17 новорожденных с тяжелым состоянием. Из них 12 (70,6%) детей родились недоношенными; 16 детей в состоянии асфиксии средней тяжести и 1 ребёнок в состоянии тяжелой асфиксии. Все дети были маловесными. Тяжелое гипоксически-ишемическое поражение ЦНС наблюдалось у 14 детей (82,4%) и характеризовалось синдромами гипервозбудимости и угнетения ЦНС, снижением безусловно-рефлекторной активности и мышечной гипотонией, которая в последующем нередко сменялась гипертонусом отдельных групп мышц конечностей и проявлением судорожного синдрома. В результате перенесенной гипоксии у 7 детей (41,2%) развивалась дыхательная недостаточность; у 6 детей (35,3%) формировался отечный синдром.

На 2–4 сут жизни состояние 2 детей ухудшалось до крайне тяжелого, развивались нарушения микроциркуляции и гемодинамические расстройства, проявлялась конъюгационная желтуха 2-й и 3-й степени тяжести, а уровень общего билирубина возрастал

до 320 мкмоль/л. Один ребёнок умер в раннем неонатальном периоде.

Детям этой группы требовалось проведение интенсивной терапии с момента рождения. Они получали лечение в отделении интенсивной терапии с использованием оксигенотерапии и искусственной вентиляции легких. Проводилась инфузионная терапия и лечение антибиотиками, комплексом метаболитов, адаптогенных и гемостатических препаратов.

Обсуждение

Источники литературы указывают на отрицательные последствия нарушенной антиинсулиновой иммунореактивности у матерей для развития плода и состояния новорожденного [6]. Особо важная роль при этом принадлежит процессу трансплацентарного поступления к плоду избыточных количеств материнских антиинсулиновых АТ, способных нарушить формирование оптимального содержания данных антител у новорожденного с последующими изменениями в обменных процессах и нормальное развитие различных систем организма. При этом образующийся в организме плода избыток циркулирующих инсулин-антительных комплексов может стать причиной развития гипогликемии или гиперинсулинемии с тяжелыми последствиями для новорожденных в постнатальном периоде [14].

По нашему мнению, влияние повышенных концентраций АТ1 может подразумевать несколько вариантов активности АТ1. Например, повышенные уровни АТ1 активизируют образование комплексов АТ1-АТ2, что может способствовать уменьшению неблагоприятных воздействий АТ2 на инсулиновые рецепторы (на их избыточное блокирование или деблокирование) и восстановлению способности рецепторов связывать инсулин, нормализуя его физиологическую активность.

Другой вариант влияния АТ1 – формирование его комплексов с циркулирующим в крови свободным инсулином. Такие комплексы, распадаясь, вызывают появление в крови повышенных концентраций свободного инсулина, что может способствовать развитию гипогликемического состояния¹.

Гиперпродукция антиинсулиновых АТ1, по-видимому, служит толчком к последующей индукции биосинтеза антиидиотипических, т.е. антирецепторных АТ2, которые при достижении патологического уровня приводят к наиболее тяжелой клинической картине основного заболевания [15]. Мы сделали предполо-

жение, что нарастающие затем уровни АТ3, связывающие АТ2, могут нивелировать их негативные эффекты.

Такие АТ2 способны блокировать инсулиновые рецепторы, что приводит к инсулинорезистентности и гипергликемии [2, 15]. Способность блокировать действие инсулина и нарушать возможность клеток связывать гормон во многом зависит от конкуренции между инсулином и АТ2 за взаимодействие со специфическими рецепторами. Кроме того, есть сведения о том, что АТ2 при связывании с мембранными рецепторами инсулина могут снижать их количество в результате поглощения связанных рецепторов цитоплазмой [16]. В этом случае даже при избыточной секреции эндогенного инсулина или при инъекциях его экзогенных аналогов может наблюдаться недостаток функционирующего инсулина, известный как патологическая инсулинорезистентность, сопровождающаяся гипергликемией. Важная роль антирецепторных АТ2 в развитии инсулинорезистентности и гипергликемии подтверждается рядом других исследователей [17].

Рождение детей с микросомией или с макросомией в связи с нарушением иммунореактивности к инсулину у их матерей можно рассматривать как результат конкурентного влияния антиинсулиновых АТ1 и антирецепторных АТ2, поступающих от матери к плоду. По-видимому, перенос повышенных количеств материнских антиинсулиновых АТ1 приводит к образованию в организме плода избытка циркулирующих инсулин-антиинсулиновых комплексов и может стать причиной развития гиперинсулинемии и гипогликемии у новорожденных в раннем периоде адаптации [10].

Мы полагаем, что состояние плода/новорожденного в значительной степени обусловлено трансплацентарно поступающим от матери повышенным количеством антирецепторных АТ2. Блокируя инсулиновые рецепторы на мембране разных типов клеток плода, и нарушая тем самым нормальное потребление клетками глюкозы, эти антитела вызывают серьезные изменения энергетического, белкового и жирового метаболизма во всех органах и тканях плода/новорожденного и последующие изменения в общем развитии ребенка.

Новорожденные женщин 4-й группы имели более высокие показатели здоровья по сравнению с новорожденными женщин 3 группы. Есть все основания полагать, что индуцируемая антирецепторными АТ2 продукция соответствующих АТ3 способствует нейтрализации их негативного влияния. Это может способствовать восстановлению функциональной активности рецепторов, локализованных на тканях различных органов плода/новорожденного, их способности связывать инсулин и нормализовать утилизацию глюкозы.

¹ – Письмо Минздрава РФ от 17 декабря 2013 г. N 15-4/10/2-9478 «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение».

Как уже отмечалось выше, АТ2 могут оказывать двойной эффект: они способны как подавлять активность инсулиновых рецепторов, так и активизировать их, выступая в качестве аналога инсулина. В последнем случае инсулиноподобная активность материнских АТ2 может спровоцировать повышенное потребление тканями глюкозы и вызвать у новорожденного состояние гипогликемии даже при высоком содержании инсулина в крови.

Механизм протекторного действия АТ3 можно объяснить, с одной стороны, способностью АТ3 связываться с АТ2 и тем самым нейтрализовать их негативную активность, а с другой стороны – АТ3, подобно АТ1, но в меньшей степени, могут комплексоваться со свободно циркулирующим эндогенным инсулином, что защищает последний от протеолиза и пролонгирует его активность. Сопутствующим моментом при повышенном уровне АТ1 нередко являются слабые гипогликемические состояния, которые, как правило, легко купируются.

Данная работа показала, что «неуравновешенность» иммунной сети, выражающаяся в избирательном повышении АТ1, АТ2 или АТ3 к инсулину во время беременности у женщин с СД1 находят своё непосредственное отражение в перинатальных исходах.

Литература

(п.п. 2; 4; 6; 7; 10-17 см. References)

1. Солодкова И.В., Мельникова Л.Н., Паршина Н.В. и др. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных. Клинические рекомендации (проект). *Детская медицина Северо-Запада*. 2015; 6(3): 4-10.
3. Есаян Р.М., Григорян О.Р., Пекарева Е.В. Роль компенсации углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом I типа в развитии перинатальных осложнений. *Сахарный диабет*. 2009; 12(4): 23-7.
5. Древал А.В., Древал О.А., Старостина Е.Г. Непрерывное мониторирование гликемии в клинической практике и новые методы анализа его результатов. *Проблемы эндокринологии*. 2013; 4: 41-9.
8. Полетаев А.Б., Будыкина Т.С., Морозов С.Г. Аутоантитела к инсулину, сахарный диабет I типа и диабетическая фетопатия. *Сахарный диабет*. 2000; 4: 23-8.
9. 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): 111-9.

References

1. Solodkova I.V., Mel'nikova L.N., Parshina N.V., et al. Children from mothers with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus in newborns*.

Clinical recommendations (draft). *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2015; 6(3): 4-10. (in Russian)

2. Lapolla A., Dalfrà M.G., Fedele D. Diabetes related autoimmunity in gestational diabetes mellitus: is it important? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2009; 19(9): 674-82.
3. Esayan R.M., Grigoryan O.R., Pekareva E.V. The role of compensation of carbohydrate metabolism in pregnant women with type 1 diabetes mellitus in the development of perinatal complications. *Sakhar-nyy diabet*. 2009; 12(4): 23-7. (in Russian)
4. Shand A.W., Bell J.C., McElduff A., et al. Outcomes of pregnancies in women with pregestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2008; 25: 708-15.
5. Dreval' A.V., Dreval' O.A., Starostina E.G. Continuous monitoring of glycemia in clinical practice and new methods for analyzing its results. *Problemy endokrinologii*. 2013; 4: 41-9.
6. Borchers A.T., Naguwa S.M., Keen C.L et al. The implications of autoimmunity and pregnancy. *J. Autoimmunity*. 2010; 34: 287-99.
7. Nokoff N., Rewers M. Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2013; 1281: 1-15.
8. Poletaev A.B., Budykina T.S., Morozov S.G. Autoantibodies to insulin, type 1 diabetes mellitus and diabetic fetopathy. *Sakhar-nyy diabet*. 2000; 4: 23-8. (in Russian)
9. Papysheva O.V., Zaharova I.A., Procenko 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*. 2018; 17(4): 111-9. (in Russian)
10. Pertyńska-Marczewska M., Głowacka E., Grodzicka A., et al. Profile of peripheral blood neutrophil cytokines in diabetes type 1 pregnant women and its correlation with selected parameters in the newborns. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2010; 63(2): 150-60.
11. Zhe L., Tian-mei W., Wei-jie M., Xin C., Xiao-min X. The influence of maternal islet beta-cell autoantibodies in conjunction with gestational hyperglycemia on neonatal outcomes. *PLoS ONE*. 2015; 10(3): 1-8.
12. Poletaev A.B., Gnedenko B.B., Makarova A.A., Krasnopolsky V.I., Budykina T.S., et al. 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): 189-97.
13. McCance D.R., Damm P., Mathiesen E.R., et al. Evaluation of insulin antibodies and placental transfer of insulin aspart to pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2008; 51: 2141-3.
14. Potter K.N., Wilkin T.J. The molecular specificity of insulin autoantibodies. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2000; 16: 338-53.
15. Felton J.L., Masada D., Bonami R.H., Hulbert C., Thomas J.W. Anti-Insulin B Cells Are Poised for Antigen Presentation in Type 1 Diabetes. *J. Immunol*. 2018; 201(3): 861-73.
16. Bonami R.H., Thomas J.W. Targeting Anti-Insulin B Cell Receptors Improves Receptor Editing in Type 1 Diabetes-Prone Mice. *J. Immunol*. 2015; 195(10): 4730-41.
17. Hirai H., Ogata E., Kikuchi N., Kohno T., Machii N., et al. The effects of liraglutide on both hypereosinophilic insulin allergy and the characteristics of anti-insulin antibodies in type 2 diabetes mellitus: a case report. *J. Med. Case Rep*. 2016; 10: 202.

Сведения об авторе:

Проценко Анна Мергеновна, науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроинопатологии ФГБНУ НИИОПП,
e-mail: ahummedova@mail.ru