

На правах рукописи

ШАТАЛОВА Екатерина Александровна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ У МАТЕРЕЙ С
ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Зубков Виктор Васильевич
Ванько Людмила Викторовна

Официальные оппоненты:

Кешишян Елена Соломоновна-доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра коррекции развития детей раннего возраста ОСП ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

Зайцева Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ

Ведущее учреждение:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

Защита диссертации состоится « » 2019 г. в « » часов на заседании Диссертационного совета Д 208.050.02 при ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 117997 г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 117997 г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1., www.fnkc.ru.

Автореферат разослан « » 2019 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета,

Кандидат медицинских наук,

Качанов Д.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Пересадка органов и тканей является одной из сложных и актуальных медико-биологических и социальных проблем. Увеличивающееся количество пациентов молодого и среднего возраста с терминальными стадиями заболеваний различных органов определяет актуальность трансплантации. Последние достижения современной медицины улучшают качество и продолжительность жизни пациентов с трансплантированными органами [Deshpande NA, 2012]. В настоящее время в России отмечается стабильная тенденция роста количества пересадок органов. По данным ФГБУ «ФНЦТИО им ак.В.И.Шумакова» трансплантаций сердца произведено в 2007 г – 10, в 2014 г – 162, печени в 2007 г – 18, в 2014 г – 302. На первом месте остается высокая частота трансплантации почки, так в 2014 г в России выполнено 1026 пересадок [Готье С.В. и др., 2015]. Для пациентов молодого возраста с трансплантированным органом встает вопрос о возможности реализовать свою репродуктивную функцию, что несколько лет назад было невозможным [С. Blume и др., 2014]. С медицинской точки зрения пациентка репродуктивного возраста уже через год после пересадки может стать матерью на фоне стабильной функции трансплантата и приема иммуносупрессивных препаратов [Kim H.W. и др., 2008; Hirachan P., 2012]. Вместе с тем, беременность у женщин, перенесших трансплантацию, сопряжена с высокой степенью риска развития осложнений, таких как, анемия, артериальная гипертензия, преэклампсия, приводящих к отслойке плаценты, повышению частоты преждевременных родов и задержке роста плода, что в свою очередь утяжеляет прогноз для новорожденных [Deshpandea N.A. и др., 2012; Rocha A., 2013]. В России впервые предпринято ведение беременности и родов у женщин с трансплантированным органом на базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (МЗ РФ) совместно с НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ в 1995 году. В настоящее время накоплен опыт ведения беременности и родов у женщин с

трансплантированным органом и в России, и за рубежом: обсуждаются оптимальные сроки зачатия, алгоритмы ведения беременности и схемы иммуносупрессивных препаратов [С. Blume и др., 2014; Songin T., 2014; Szpotanska-Sikorska и др.,2018]. Вместе с тем, остаются недостаточно выясненные аспекты и появляются новые вопросы, связанные с длительным влиянием измененной иммунной системы матери и воздействием иммуносупрессивных препаратов на плод и новорожденного [А. Drozdowska-Szymcza и др., 2014]. В условиях развивающейся трансплантологии, оценка состояния здоровья новорожденных, родившихся у женщин с трансплантированными органами, представляется крайне актуальным.

Цель исследования

Изучить состояние здоровья и оптимизировать тактику ведения детей с рождения до 1 года, родившихся у матерей с трансплантированной почкой или печенью, на основании комплексного клинико-иммунологического обследования.

Задачи исследования

1. Провести анализ течения беременности и родов у женщин с трансплантированными органами.
2. Провести ретроспективный анализ данных о состоянии здоровья детей, родившихся у женщин с трансплантированными органами.
3. Оценить состояние здоровья и течение неонатального периода у детей, родившихся у матерей с наличием трансплантированного органа.
4. Установить влияние схем иммуносупрессивной терапии на антенатальное развитие плода.
5. Выявить особенности клеточного и гуморального звеньев иммунной системы новорожденных, внутриутробное развитие которых проходило на фоне иммуносупрессивной терапии.

6. Разработать систему медицинского консультирования семей, оптимизировать стационарную медицинскую помощь и определить необходимость создания дополнительного алгоритма диспансерного наблюдения в течение первого года жизни для детей, родившихся у матерей с трансплантированным органом.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка состояния здоровья детей, родившихся у женщин с трансплантированной почкой или печенью, включая данные о частоте врожденных пороков развития и инфекционных заболеваний, психомоторном развитии, состоянии иммунной системы: субпопуляционного состава лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов и функциональной активности фагоцитов.

В результате проспективного наблюдения в неонатальном периоде и в течение первого года жизни детей, антенатальное развитие которых протекало на фоне иммуносупрессивной терапии матери, впервые установлено отсутствие существенных отклонений в их состоянии здоровья. Получены новые данные об изменениях иммунных клеток в пуповинной крови новорожденных, заключающиеся в снижении количества В-лимфоцитов и функциональной активности фагоцитов, при отсутствии дисбаланса в соотношении Т-лимфоцитов, который наблюдается у их матерей. В течение периода новорожденности значимых изменений в субпопуляционном составе лимфоцитов, по сравнению с содержанием в пуповинной крови, не установлено.

Практическая значимость

Отсутствие у детей с рождения до 1 года, значимых неблагоприятных последствий внутриутробного влияния стандартной иммуносупрессивной терапии, включающей циклоспорин, азатиоприн, такролимус, метилпреднизолон, показало целесообразность пролонгирования беременности до доношенного

срока, при отсутствии показаний к преждевременному оперативному родоразрешению со стороны матери или плода.

Проведенное катамнестическое наблюдение детей в динамике, не выявило существенных отклонений в состоянии здоровья детей, рожденных у матерей с трансплантированными органами. В ходе исследования показано, что дети, как в неонатальном периоде, так и в младенчестве, родившиеся у матерей с трансплантированной почкой или печенью, не требуют создания дополнительного алгоритма диспансерного ведения до 1 года.

Положения, выносимые на защиту

1. Междисциплинарное комплексное ведение акушерами-гинекологами и трансплантологами беременности у женщин с трансплантированными органами позволяет предупреждать осложнения со стороны матери и плода. Значимых различий в состоянии здоровья между группами новорожденных, внутриутробное развитие которых протекало на фоне приема женщинами разных схем иммуносупрессивных препаратов, не выявлено.
2. Выявлены изменения в иммунном статусе новорожденных, родившихся у женщин с трансплантированными органами, заключающиеся в снижении количества В-лимфоцитов и функциональной активности фагоцитов, при отсутствии дисбаланса в соотношении Т-лимфоцитов, который наблюдается у их матерей. Существенных отклонений в состоянии здоровья детей при клиническом осмотре и наблюдении до 1 года жизни не обнаружено.
3. Комплексное обследование детей в период новорожденности и диспансерное наблюдение до 1 года, родившихся у женщин с трансплантированными органами, не выявило существенных отклонений в состоянии здоровья, и не показало необходимости создания дополнительного алгоритма диспансерного наблюдения до 1 года жизни.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую деятельность отделения неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава РФ.

Апробация работы

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на X-ом Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2017); XX-ом Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2018), заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ России (31 августа 2018 г. Протокол №13)

Личный вклад автора

Автор лично участвовала в определении цели и задач исследования, провела сбор литературных данных по теме диссертации. В качестве врача-неонатолога принимала непосредственное участие в оказании помощи новорожденным в родильном зале. Осуществляла сбор первичных клинико-лабораторных данных, проводила обработку, анализ, интерпретацию и обсуждение полученных данных. Лично участвовала в катамнестическом наблюдении детей, родившихся у женщин с трансплантированными органами, до 1 года жизни.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работ в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.08 – «педиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1 и 3 паспорта педиатрии.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на страниц компьютерного текста. Работа состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована таблицами и графиками. Библиографический указатель включает работу цитируемых авторов, из них на русском языке и на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Материал и методы исследования

Проведено проспективное исследование беременных с трансплантированным органом и их новорожденных, находившихся под наблюдением и родоразрешенных в ФГБУ «Научном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ в период с сентября 2015 года по февраль 2018 года (n=16). Так же проведено ретроспективное исследование, включающее анализ истории беременности и родов женщин с трансплантированным органом и их новорожденных, родившихся с 2005 года по август 2015 год (n=53). По виду трансплантированного органа все обследуемые женщины были поделены на подгруппы: печень (n=6) или почка (n=62). Одна женщина с трансплантированным сердцем и ее новорожденный представлена в виде уникального клинического случая. С целью оценки влияния иммуносупрессивной терапии в первом триместре на органо - и системогенез плода, все женщины были разделены на подгруппы по количеству одномоментно назначенных препаратов.

Группу сравнения составили доношенные новорожденные (n=23), родившиеся у женщин, не получавших во время беременности лекарственных средств, за исключением витаминов.

Методы исследования

Клинико-anamnestическое обследование беременных женщин включало семейный анамнез врожденных пороков развития, перенесенные соматические и гинекологические заболевания, продолжительность течения почечной или

печеночной недостаточности, возраст на момент трансплантации, время наступления беременности после трансплантации, схема иммуносупрессивной терапии и ее изменение во время беременности.

Общеклиническое обследование беременных женщин включало в себя: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, пробу Реберга. Обращалось внимание на развитие инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрита, синдрома холестаза во время беременности. Соответствующие данные были взяты из амбулаторных и стационарных карт ведения беременности.

Общеклиническое обследование новорожденных включало в себя: общий осмотр ребенка при рождении и через 2 часа, оценку по шкале Апгар, наличие стигм дизэмбриогенеза, особенности течения транзиторных состояний и заболеваемость в раннем неонатальном периоде. Проводилась оценка нервно-мышечной зрелости и гестационного возраста по шкале J.Ballard недоношенных детей, оценка антропометрических показателей и их соответствие нормам для гестационного возраста при рождении и до 50 недели постконцептуального возраста один раз в неделю (шкала Fenton в зависимости от пола, 2013).

Всем детям, включенным в исследование с 2015 года, проводилось катамнестическое наблюдение в возрасте 1 месяца жизни и далее 1 раз в месяц на основании медицинской документации и анкетирования родителей пациентов с оценкой физического и психомоторного развития. Для оценки показателей физического развития использовались центильные таблицы ВОЗ (роста/веса/возраста ребенка), психомоторное развитие оценивалось по критериям Бадалян Л.О. и соав., 1980 г.

Лабораторно-инструментальное обследование новорожденных включало в себя: клинический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости и почек, НСГ, ЭХО-КГ в первые дни жизни и в возрасте 1 месяц.

Специальные методы исследования:

Проводилась оценка иммунного статуса детей (пуповинная кровь, 3 сутки жизни и 1 месяц – венозная кровь) и их матерей непосредственно перед родами

(венозная кровь). Иммунологические методы исследования заключались в подсчете популяций лейкоцитов на автоматизированном гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i (Япония), иммунофенотипировании лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии с использованием меченных моноклональных антител на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Определение концентрации иммуноглобулинов IgM, IgG и IgA в плазме крови проводили турбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе АБхФк (Россия) с применением коммерческих наборов (Human, Германия). Оценка продукции активных форм кислорода проводилась хемилюминесцентным методом на 12-кюветном люминометре Хемилюм 2001 (Россия).

Статистические методы обработки данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 и с применением пакета прикладных программ MedCalc (Бельгия). Для оценки различий применяли критерий Стьюдента для данных с нормальным распределением (t-тест), для оценки различий в выборках, где распределение данных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни. Применялся статистический метод, ориентированный на анализ малых выборок: критерий точной вероятности Фишера, а также показатель отношения шансов (OR) и границы 95% доверительного интервала (95%CI). Результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) в случае нормального распределения данных и как медиана – Me [(25-й – 75-й перцентили)], если распределение данных отличалось от нормального. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

2. Результаты исследования

Данные ретроспективного и проспективного исследования: анализ историй беременности и родов женщин с трансплантированными органами

Проанализировано за 2005-2015гг. 53 истории беременности и родов у женщин с трансплантированными органами в возрасте 21-39 лет ($29,62 \pm 4$ лет). В ретроспективное исследование включено 48 женщин с трансплантированной почкой и 4 – с печенью. В проспективное исследование включено 16 женщин с трансплантированной почкой ($n=14$) и печенью ($n=2$) в возрасте от 24 до 39 лет ($31,6 \pm 4$ года).

Причины, приведшие к развитию терминальной почечной недостаточности в обоих исследованиях: пиелонефрит (30% и 28,6%) гломерулонефрит (54% и 50%), пороки развития мочевыделительной системы (4% и 7%), системная красная волчанка (8% и 14,3%). В ретроспективном исследовании у 4% женщин сахарный диабет 1 типа послужил причиной почечной недостаточности. К печеночной недостаточности в ретроспективном исследовании привели аутоиммунные заболевания печени (100%), в проспективном – гепатит В (50%) и болезнь Вильсона-Коновалова (50%).

До наступления беременности в обоих исследованиях чаще всего применялась трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия (44%), состоящая из метилпреднизолона, микофенолата мофетила и циклоспорина в 2005-2015гг, и такролимуса в 2015-2018. С наступлением беременности отменялся микофенолата мофетил, как наиболее тератогенный препарат, уменьшалось количество одновременно назначенных препаратов. Чаще всего женщины получали двухкомпонентную схему: 75% женщин в ретроспективном исследовании (метилпреднизолон с циклоспорином- 47,5% или такролимусом 25%); 69% в проспективном исследовании (метилпреднизолон с циклоспорином 25% или такролимусом 43,74%). Однокомпонентную схему (такролимус или циклоспорин) к 3 триместру получали 20% в ретроспективном исследовании, 12,5% в проспективном.

Среднее время наступления беременности после пересадки органов за 2015-2018гг. составило - $5,5 \pm 3,7$ лет ($Me=4,5$ года [24-168 месяцев]), что больше, чем в ретроспективном исследовании - $4,4 \pm 2,9$ лет ($Me = 3,6$ года [10-144 месяцев]).

При оценке осложнений, наблюдавшихся во время беременности, отмечено снижение частоты угрозы преждевременных родов (с 24,5% до 12,5%), плацентарной недостаточности (с 32% до 25%) за 2015-2018гг по сравнению с 2005-2015гг (табл.1).

Таблица 1. Осложнения беременности в ретроспективном исследовании

	1 триместр, % (n)	2 триместр, % (n)	3 триместр, % (n)
Угрожающий выкидыш	47,2% (25)	22,6%(12)	24,5% (13)
Анемия	35,8% (19)	60,4% (32)	43,4% (23)
Неспецифический вагинит	5,6 % (3)	13,2%(7)	3,8% (2)
Артериальная гипертензия	45,3% (24)	52,8%(28)	54,7% (29)
Протеинурия	7,5%(4)	17% (9)	45,3% (24)
Обострение пиелонефрита	5,7% (3)	11,3% (6)	9,4% (5)
Гестационный сахарный диабет	-	7.5% (4)	11,3% (6)
Повышение креатинина	32% (17)	47,2% (25)	62,3% (33)
Плацентарная недостаточность	-	5,7% (3)	32% (17)
СЗРП	-	3,8% (2)	17%(9)

В проспективном исследовании (табл.2) не встречалась хроническая гипоксия и синдром задержки роста плода, по сравнению с ретроспективным исследованием (17% и 17% соответственно).

Таблица 2. Осложнения беременности в проспективном исследовании

	1 триместр, % (n),	2 триместр, % (n)	3 триместр, % (n)
Угрожающий выкидыш	37,5% (6)	6,25% (1)	12,5% (2)
Анемия	6,25% (1)	75% (12)	75% (12)
Вирусная инфекция	18,7% (3)	18,7% (3)	6.25% (1)
Неспецифический вагинит	6,25%(1)	-	12,5% (2)
Артериальная гипертензия	37,5% (6)	56,2%(9)	68,7%(11)
Протеинурия	6,25% (1)	12,5% (2)	31,2%(5)
Обострение пиелонефрита	6,25% (1)	6,25% (1)	18,7%(3)
Гестационный сахарный диабет	-	18,7% (3)	18,7%(3)
Повышение креатинина	6,25%(1)	43,7%(7)	75% (12)
Плацентарная недостаточность	-	12,5%(2)	25%(4)

За период 2005-2015г все беременности завершились оперативным родоразрешением. При этом плановое кесарево сечение составило 20%. За период 2015-2018г роды у двух женщин с трансплантированной печенью и у двух женщин с трансплантированной почкой на фоне стабильного состояния велись через естественные родовые пути. Остальным выполнено кесарево сечение (плановое - в 25% случаев). В ретроспективном исследовании отмечается наличие острой гипоксии плода в 17% случаях и высокая частота нарастания преэклампсии, как показание к операции кесарево сечение, по сравнению с проспективным исследованием (27,5% против 16,7% соответственно).

Общая характеристика новорожденных у женщин с трансплантированными органами в ретроспективном и проспективном исследованиях.

При оценке гестационного возраста при рождении в проспективном исследовании отмечается уменьшение числа недоношенных (25%, против 60%) и увеличение массы тела новорожденных (2729 ± 596 г [960-3206г], против 2544 ± 645 г [1235-3620г]) по сравнению с ретроспективным исследованием (рис.1,2).

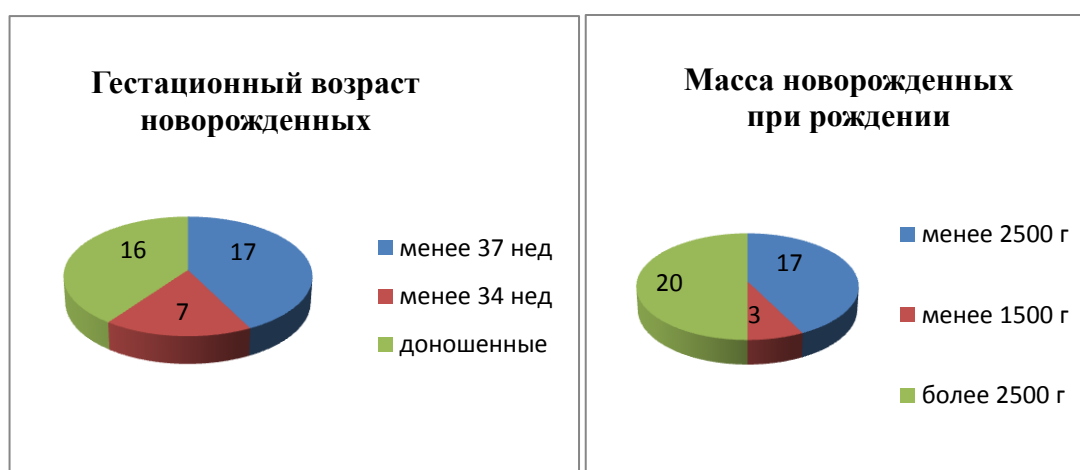


Рис.1. Характеристика новорожденных из ретроспективного исследования

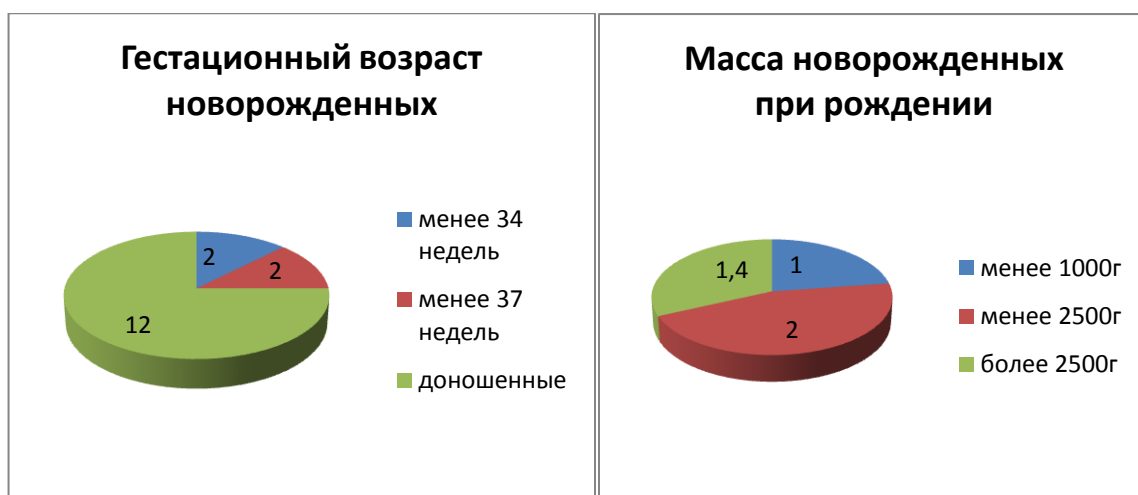


Рис.2. Характеристика новорожденных из проспективного исследования

За 2015-2018гг не отмечалась оценка по шкале Апгар ≤ 5 баллов на первой минуте (5% новорожденных за 2005-2015гг), уменьшилось число новорожденных с оценкой 7 баллов (12,5%, n=2, против 27,5%, n=11). При сравнении новорожденных из проспективного исследования с группой контроля отмечается сопоставимость обеих групп по оценке по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, но более низкие массо-ростовые показатели и гестационный возраст новорожденных, родившихся у женщин с трансплантированными органами ($2729,125 \pm 595,6$ г, против 3300 ± 309 г; $36,5 \pm 2,7$ недель, против $39,1 \pm 0,8$ недель) ($p < 0,05$) (табл.3).

Таблица 3. Характеристика новорожденных у матерей с трансплантированными органами и у матерей группы сравнения

	Основная группа (n=16)	Группа сравнения (n=23)
Пол новорожденного:		
мужской	6 (37,5%)	8 (34,8%)
женский	10 (62,5%)	15 (65,2%)
Гестационный возраст, недели	$36,5 \pm 2,7$	$39,1 \pm 0,8$
Масса, г	$2729,125 \pm 595,6$	3300 ± 309
Рост, см	$48,1875 \pm 4,5$	$51,0 \pm 1,9$
Оценка по Апгар на 1-й минуте, баллы, (Me)	$7,875 \pm 0,34$ (8,0)	$7,9 \pm 1,2$ (8,0)
Оценка по Апгар на 5-й минуте, баллы, (Me)	$8,75 \pm 0,45$ (9,0)	$8,9 \pm 0,3$ (9,0)

Большая часть детей (57,5%) из ретроспективного исследования после рождения поступала в отделение реанимации новорожденных (10% из них поступали через несколько часов жизни из физиологического отделения в связи с ухудшением состояния в виде нарастания дыхательных нарушений или желудочного кровотечения), что значительно больше, чем в проспективном исследовании (12,5%).

При анализе осложнений неонатального периода выявлена большая частота инфекционных заболеваний в ретроспективном исследовании, чем в проспективном: врожденная пневмония 17,5% (n=7), неонатальная пневмония 7,5% (n=3), катаральный омфалит 5% (n=2), конъюнктивит 7,5% (n=3), инфекция специфичная для перинатального периода 2,5% (n=1), против врожденной пневмонии 6,25% (n=1).

У одного ребенка из проспективного исследования обнаружена малая аномалия развития в виде эпителиально-копчикового хода, других врожденных пороков развития у наблюдаемых детей не было выявлено. Все дети были выписаны из Центра в удовлетворительном состоянии.

Общая характеристика детей из проспективного исследования. Наблюдение до 1 года.

Все дети с рождения находились на искусственном вскармливании. Введение прикорма у двух детей сопровождалось непереносимостью белка коровьего молока и яиц, остальные 14 - введение прикорма по стандартным схемам вскармливания переносили хорошо. Весовые кривые в течение первого года жизни у детей, родившихся у женщин с трансплантированными органами, укладывались в диапазон от 10 до 50 центиля. При оценке психомоторного развития детей из проспективного исследования не выявлено отклонений от среднестатистических норм. В связи с отсутствием информации о возможности вакцинации детей на участках по месту жительства, внутриутробное развитие которых протекало на фоне иммуносупрессивной терапии, иммунизация проводилась по индивидуальному графику под контролем врачей

поликлинического отделения Центра. Перед вакцинацией проводился контроль общего анализа крови и общего анализа мочи. У одного ребенка в возрасте 1,5 месяцев выявлена доброкачественная нейтропения (снижение нейтрофилов до 500кл/мкл), проводилось наблюдение гематолога, вакцинация продолжена после 6 месяцев на фоне нормализации уровня нейтрофилов. При оценке частоты инфекционных заболеваний, перенесенные до 1 года, выявлено в 25% случаях острое респираторно-вирусное заболевание, острый бронхит – 6,25%, внебольничная пневмония – 6,25%, розеола детская – 12,5%. Проводилось симптоматическое лечение, в двух случаях проводилась антибиотикотерапия. Все дети находились под наблюдением участковых педиатров по месту жительства и проходили осмотры другими специалистами в декретированные сроки. Открытый артериальный проток у 31,2% детей (n=5) закрылся к 3-4 месяцам жизни. Одному ребенку с кавернозной гемангиомой лица, проводилось лечение анаприлином с положительным эффектом. Другой ребенок наблюдался у ортопеда с незрелостью тазобедренных суставов, на фоне физиотерапии, курсов лечебного массажа в 1 год и 2 месяца ядра окостенения соответствовали норме. Ретинопатия недоношенных 0 стадия, развившаяся у ребенка, родившегося на 28 неделе, разрешилась к 44 недели постконцептуального возраста.

Характеристика беременных женщин с трансплантированной почкой или печенью и их новорожденных.

С 2005 по 2018гг. наблюдалось 6 беременных женщин с трансплантированной печенью (группа А) и 62 с трансплантированной почкой (группа В). Возраст женщин на момент беременности составил: в группе А $26,7 \pm 2,2$ лет, в группе В $30,3 \pm 4,2$ года. Наибольший диапазон времени от трансплантации до наступления беременности наблюдался в группе В: Me= 3,7 лет [10 мес-14 лет], против Me=4 года [1год 3 мес -7 лет] в группе А. До наступления беременности трехкомпонентная схема иммуносупрессивной терапии применялась в группе В, против двухкомпонентной терапии в группе А. С наступлением беременности в обеих группах отменялся микофенолата

мофетил. Однокомпонентная иммуносупрессивная схема терапии чаще встречалась в группе А (такролимус, 50% женщин) и менее 15% в группе В. Группа А характеризовалась более благоприятным течением беременности: не встречались признаки преэклампсии, плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода. В группе В, напротив, отмечалось развитие артериальной гипертензии (у 64,5% женщин к III-ему триместру), протеинурии (45,2%), обострение пиелонефрита (13%), повышение креатинина (71%), плацентарная недостаточность (34%), синдром задержки роста плода (14,5%). В группе А чаще встречался синдром холестаза: у 50% женщин по сравнению с группой В (4,8%). Группы были сопоставимы по развитию анемии, угрозы выкидыша и гестационного сахарного диабета.

В группе А родилось 5 детей, судьба одной женщины неизвестна. В группе В родился 51 ребенок, у одной женщины произошла антенатальная гибель плода на 22 неделе беременности, судьба 10 женщин неизвестна. В группе В роды завершились оперативным родоразрешением у 49 женщин, в группе А - у трех. Роды у женщин с трансплантированной печенью с 2016г велись через естественные родовые пути (100%). В группе А новорожденные при рождении имели выше гестационный возраст ($37,5 \pm 2,6$ нед, Me=37 в группе А, против $35,8 \pm 2,4$ нед, Me= 37 в группе В) и массу при рождении (2842 ± 482 г, Me=2970 в группе А, против 2589 ± 642 г, Me=2613г). В группе В недоношенными родилось 23 ребенка, в группе А – 2 ребенка. Обе группы новорожденных были сопоставимы по частоте поступления в отделение интенсивной терапии: 40% (n=2) в группе А, 45% (n=23) в группе В, но дети из группы А не имели инфекционных заболеваний при рождении и их поступление в ОРИТН было обусловлено недоношенностью. Среди детей поступивших в ОРИТН из группы В 43,5% имели инфекционный диагноз: врожденная пневмония (n=8), омфалит (n=1), инфекция специфичная для перинатального периода (n=1), у 13% развилась неонатальная пневмония в первый месяц жизни. Все дети, родившиеся в обеих группах, выписаны домой.

Осложнения беременности, протекающей на фоне различных схем иммуносупрессивной терапии, в первом триместре и характеристика детей, родившихся у данных женщин.

При анализе схем иммуносупрессивной терапии выделены: группа С (n=25), получавшая Циклоспорин и Метипред, группа D (n=17) – Такролимус и Метипред, группа E (n=8) – Азатиоприн, Такролимус, Метипред, группа F (n=6) – Азатиоприн, Циклоспорин, Метипред. Парно сравнивались группы двух- и трехкомпонентной схемы. Группы С, E, и F представлены женщинами с трансплантированной почкой, в группе D две женщины-реципиенты печеночного трансплантата, остальные 15- почечного.

Наиболее часто встречающиеся осложнения беременности во всех группах: угроза выкидыша, анемия, артериальная гипертензия, повышение креатинина. В группе С вероятность развития угрозы выкидыша в 1.7 раз выше (OR=1.692), анемии в 1.3 раза выше (OR=1.35), повышения креатинина в 6.2 раз выше (OR=6.22), чем в группе D. Но при оценке точного критерия Фишера статистически значимых различий в обеих группах не было получено ($p < 0,05$). В группах С и D родились дети достоверно не отличающиеся по гестационному возрасту (36 [31-40] недель и 35,5 [28-41] недель, соответственно) и массе при рождении (2577 [1235-3555г] и 2575 [960-4110г], частоте недоношенных (48 и 58%). В группе С чаще наблюдался инфекционный диагноз, требующий антибактериальной терапии в периоде новорожденности: 25% против 17,6% в группе D. В группе С, в отличие от группы D, у 12% детей выявлена задержка внутриутробного роста плода, у 4% - дефект межжелудочковой перегородки.

При сравнении групп женщин, получавших трехкомпонентную терапию, выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости артериальной гипертензии ($p=0.05$) и повышения креатинина ($p < 0.05$) в группе E по сравнению с группой F. Обе группы были сопоставимы по гестационному возрасту (37, 2 [36-39,неделя] в группе E, 37 [35-40, неделя] в группе F), частоте недоношенности (25 и 33%) ,масса при рождении составила 2577 [1235-3555], г и - 2707 [1812-2910], г соответственно. В группе F, в отличие от группы E, у 16,7%

детей выявлена задержка внутриутробного роста плода, у 16,7% (n=1) – эпителиально – копчиковый ход. В группе Е дети не имели инфекционных заболеваний, в группе F – 33,3% новорожденным проводилась антибактериальная терапия.

Других отклонений от нормы во всех исследуемых группах не было выявлено у новорожденных.

Состояние иммунной системы и активность фагоцитов беременных женщин с трансплантированными органами, получавших во время беременности иммуносупрессивную терапию, и их новорожденных.

Проводилось исследование основной группы (n=16) женщин с трансплантированными органами и их новорожденных и группы сравнения (n=23) женщин с физиологически протекавшей беременностью и их новорожденных.

Не выявлено статистически значимых различий в содержании общего количества лимфоцитов периферической крови женщин в обеих группах и в пуповинной крови их новорожденных между собой.

При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов женщин из основной группы и группы сравнения выявлено: повышение числа $CD3^+$ Т-лимфоцитов ($77,8 \pm 9,9\%$ против $70,02 \pm 6,6\%$), снижение соотношения $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ ($1,0 \pm 0,3\%$ против $1,7 \pm 0,6\%$) на фоне увеличения $CD3^+CD8^+$ Т-клеток ($37,5 \pm 56,3\%$ против $26,4 \pm 6,8\%$), ($p < 0,05$); увеличение более чем в 2 раза количества $CD3^+HLA-DR^+$ Т-лимфоцитов ($16,1 \pm 7,1\%$ против $6,2 \pm 2,8\%$), значительное снижение $CD3^+CD16^+CD56^+$ -NK-клеток ($9,7 \pm 5,6\%$ против $15,6 \pm 6,7\%$) и $CD19^+$ В-лимфоцитов ($4,7 \pm 3,0\%$ против $7,5 \pm 3,2\%$), ($p < 0,05$). Увеличена доля лимфоцитов, несущих Fas-антиген (CD95) ($59,6 \pm 14,3\%$ против $40,6 \pm 9,3\%$), ($p < 0,05$). В содержании $CD4^+CD25^{high}CD127^{low/-}$ клеток (Т-регуляторные клетки) значимых различий не обнаружено. Выявленные изменения обусловлены приемом иммуносупрессивных препаратов женщинами из основной группы.

При анализе субпопуляционного состава пуповинной крови новорожденных из основной группы выявлено: увеличение $CD3^+$ Т-лимфоцитов ($75,5 \pm 9,7\%$ против

64,2±12,1%, p<0,05) за счет увеличения относительного количества CD3⁺CD4⁺ Т-клеток (54,2±10,9% против 46,0±12,2%, p<0,05) на фоне нормального соотношения CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ субпопуляций Т-клеток в основной группе и группе сравнения (2,9±1,2% против 2,4±0,6%, p>0,05). Выявлено снижение CD3⁺CD16⁺CD56⁺ - TNK- клеток (0,42±0,34% против 0,85±0,49%, p<0,01). У новорожденных из основной группы, так же как и их матерей, отмечается снижение относительного количества В-лимфоцитов по сравнению с группой контроля (10,0±4,8% против 15,5±6,1%, p<0,05).

Содержание иммуноглобулинов класса G, M и A в сыворотке крови женщин и пуповинной крови их новорожденных основной группы статистически не отличалось от группы сравнения (p>0,05), но отмечалось более низкое содержание IgM (0,02±0,02г/л против 0,06±0,02г/л) и Ig A (0,06±0,07г/л против 0,09±0,06г/л) в пуповинной крови новорожденных с более низкими значениями в основной группе, что может быть предпосылкой для большей чувствительности к инфекционным заболеваниям новорожденных, родившихся у женщин с трансплантированными органами.

В течение периода новорожденности (точки обследования: на 3 сутки жизни и в возрасте 1 месяц) значимых изменений в субпопуляционном составе лимфоцитов, по сравнению с содержанием в пуповинной крови, не установлено. Наблюдается снижение концентрации Ig G (в основном материнских) и увеличение продукции собственных Ig M и IgA (табл.4).

Таблица 4. Динамика концентрации иммуноглобулинов классов G, M и A в сыворотке крови детей от матерей с трансплантированными органами в течение периода новорожденности.

Показатели		Возраст детей		
		Рождение (пуповинная кровь) (n=16)	3-сутки жизни (венозная кровь) (n=16)	1 месяц жизни (венозная кровь) (n= 16)
IgG	г/л	9,0±2,0	9,0±2,2*	3,9±1,1**#
IgA	г/л	0,02±0,02	0,05±0,04	0,12±0, 11*
IgM	г/л	0,06±0,05	0,14±0,12	0,27±0,07*

*- p<0,05 при сравнении пуповинной крови с венозной кровью, полученной на 3 сутки жизни после рождения;

#- p<0,05 при сравнении венозной крови, полученной на 3 сутки жизни и в возрасте 1 месяц жизни;

При измерении амплитуды ответа на опсонизированный зимозан (ОЗ) и суммарной продукции активных форм кислорода фагоцитами цельной крови беременных женщин и пуповинной крови их новорожденных из основной группы выявлены более низкие показатели по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). К одному месяцу жизни данные показатели в группе новорожденных основной группы, остаются сниженными. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной бактерицидной способности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, что повышает риск инфекционных заболеваний (табл.5).

Таблица 5. Продукция АФК клетками крови новорожденных у женщин с трансплантированными органами и в группе сравнения, Ме (5-95 процентилей)

Клетки	Параметры (интенсивность хемилюминесценции, усл. ед.)	Основная группа (n=16)	Группа сравнения (n=23)	P
Фагоциты пуповинной крови	Амплитуда ответа на ОЗ	6,6 (5,1104 - 9,8447)	19,1 (13,6747 - 22,6026)	0,0019
	суммарная продукция АФК	975,5 (515,6756 - 1772,7455)	2674,59 (2178,6406 - 3706,3127)	0,0005
Фагоциты венозной крови 3 сутки жизни	Амплитуда ответа на ОЗ	9,1 (6,1906 - 12,5898)	-	
	суммарная продукция АФК	1129,54 (788,8576 - 1828,4711)	-	
Фагоциты венозной крови 1 месяц жизни	Амплитуда ответа на ОЗ	6,7 (3,3117 - 11,6926)	-	
	Суммарная продукция АФК	992,075 (511,3687 - 1722,7706)	-	

ВЫВОДЫ

1. Беременность у женщин с трансплантированной почкой имеет более осложненное течение, по сравнению с женщинами, имеющих трансплантированную печень. Чаще всего отмечается угрожающий ранний выкидыш (46,8%), анемия (53,2%), артериальная гипертензия (64,5%), протеинурия (45,2%), повышение креатинина (71%), плацентарная недостаточность (33,9%), синдром задержки роста плода (14,5%).

2. У женщин с донорскими органами в настоящее время наступает беременность после трансплантации позже, чем в 2005 году ($5,5 \pm 3,7$ против $4,4 \pm 2,9$ лет), но оставаясь в репродуктивном периоде: $29,6 \pm 4,06$ в 2005-2015 гг. и $31,6 \pm 4,06$ в 2015-2018 гг. Установлено увеличение гестационного возраста детей, рожденных у женщин с трансплантированными органами за период 2015-2018 гг. ($36,5 \pm 2,7$ против $35,6 \pm 2,3$ недель) до 2015 года. Мультидисциплинарный подход к ведению беременности позволил снизить частоту угрозы преждевременных родов (с 24,5% до 12,5%), плацентарной недостаточности (с 32% до 25%), преэклампсии, как показания к проведению операции кесарева сечения (с 27,5% до 16,7%) за 2015-2018 гг.
3. При применении циклоспорина беременность у женщин, чаще осложняется угрозой выкидыша, анемией, повышением креатинина. У новорожденных установлено сочетание задержки внутриутробного развития, дефекта межжелудочковой перегородки, наличие эпителиально-копчикового хода. Других пороков развития в исследуемой группе детей не выявлено.
4. Дети, рожденные женщинами с трансплантированной почкой или печенью, имеют более низкие массово-ростовые показатели и гестационный возраст при рождении, по сравнению с новорожденными, внутриутробное развитие которых протекало без влияния иммуносупрессивных препаратов. Существенных отклонений в состоянии здоровья не выявлено.
5. У женщин с трансплантированной почкой или печенью на фоне иммуносупрессивной терапии отмечается дисбаланс в клеточном звене иммунитета, проявляющийся изменением соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, снижением количества В-лимфоцитов и естественных киллерных клеток, увеличением содержания активированных Т-лимфоцитов и лимфоцитов, готовых к апоптозу. Изменений в уровне иммуноглобулинов G, M и A классов у данной категории женщин не выявлено.
6. В пуповинной крови детей, родившихся у женщин с трансплантированными органами, выявлено значимое снижение содержания В-лимфоцитов и

снижение генерации активных форм кислорода фагоцитами, но не обнаружено изменений в соотношении субпопуляций Т-лимфоцитов, подобных наблюдаемым у их матерей. Наблюдается тенденция к снижению содержания иммуноглобулинов G, M и A. В возрасте 1 месяца жизни существенных изменений в субпопуляционном составе лимфоцитов не выявлено.

7. Несмотря на выявленные изменения в Т- и В- клеточном звене иммунитета, функциональной активности фагоцитов у детей, внутриутробное развитие которых протекало на фоне иммуносупрессивной терапии, частота инфекционной заболеваемости на 1 году жизни не превышала показатели в популяции.
8. Проведенное катамнестическое наблюдение детей, родившихся у женщин с трансплантированными органами, не выявило необходимости создания дополнительного алгоритма диспансерного наблюдения до 1 года жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При планировании и ведении беременности у женщин с трансплантированной почкой или печенью необходим междисциплинарный подход с участием акушера-гинеколога, трансплантолога, терапевта, нефролога, эндокринолога, тщательный контроль за функцией трансплантата, состоянием беременной и ее плодом.

Учитывая отсутствие неблагоприятных последствий от длительности внутриутробного влияния иммуносупрессивной терапии, необходима адекватная оценка показаний к преждевременному оперативному родоразрешению со стороны матери или плода. Родоразрешение необходимо проводить в стационаре 3 уровня.

Учитывая недостаточную бактерицидную способность нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов у детей, родившихся у женщин с трансплантированной почкой или печенью, необходим тщательный

контроль за состоянием здоровья новорожденного в неонатальном периоде с целью своевременного выявления инфекционного заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шаталова Е.А., Зубков В.В., Шмаков Р.Г. Беременность после трансплантации паренхиматозных органов: осложнения, исходы, перспективы.//Научно-практический журнал Акушерство и гинекология. 2017.- № 7.-С.5-11
2. Шаталова Е.А., Зубков В.В., Кравченко Н.Ф. Состояние здоровья ребенка, родившегося у женщины с трансплантированным сердцем.// Научно-практический журнал Акушерство и гинекология. 2017.-№8.- С.126-131
3. Макиева М.И., Матвеева Н.К. Ванько Л.В., Цой Т.А., Жукова А.С., Шаталова Е.А. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных у матерей с онкологическими заболеваниями.// Научно-практический журнал Акушерство и гинекология.2017.-№11.-С.92-99
4. Шаталова Е.А., Матвеева Н.К., Ванько Л.В. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных у матерей с трансплантированными органами.// Научно-практический журнал Акушерство и гинекология.2018.-№11.-С.106-113
5. Шаталова Е.А., Зубков В.В., Ванько Л.В., Матвеева Н.К. Состояние здоровья детей, рожденных у матерей с трансплантированными органами.// Материалы IX Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» М.2016. – С.25-26
6. Шаталова Е.А., Зубков В.В., Ванько Л.В., Матвеева Н.К. Особенности состояний здоровья детей, рожденных у матерей с трансплантированными органами. // Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя» М.2017. – С.198-199