



Основные предикторы отклонений иммунной системы на этапах анте- и постнатального онтогенеза: клиничко-математическая модель

Е.А. Левкова, д.м.н., проф., В.В. Дмитриева, Е.А. Скворцова

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Левкова, elenaalevkova@gmail.com

Для цитирования: Левкова Е.А., Дмитриева В.В., Скворцова Е.А. Основные предикторы отклонений иммунной системы на этапах анте- и постнатального онтогенеза: клиничко-математическая модель. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (18): 36–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-18-36-40

Состояние иммунной системы ребенка в первый год жизни в значительной мере определяется событиями внутриутробного периода, когда формируются ключевые регуляторные контуры иммунного ответа. Нарушения гестационного процесса, включая хроническую гипоксию плода и внутриутробную инфекционную нагрузку, связаны с изменениями в системе «мать – плацента – плод», что отражается на морфофункциональном становлении тимуса, а также на параметрах клеточного и гуморального иммунитета у плода и новорожденного. Цель работы заключалась в разработке прогностических критериев риска формирования иммунных нарушений у детей на этапах анте- и постнатального онтогенеза с использованием методов математического моделирования. Построенная модель позволила выделить ведущие предикторы, включая иммунологические и цитокиновые показатели, гормональные параметры, маркеры TORCH-нагрузки, доплерометрические характеристики, особенности околоплодных вод и морфологию плаценты, ассоциированные с риском развития нарушений тимуса, иммунодефицитных и воспалительных состояний у ребенка в неонатальном периоде и в течение первого года жизни.

Ключевые слова: предикторы здоровья, иммунная система, тимус, гипоксия, TORCH-инфекции, регрессионная модель

Введение

Согласно данным официальной статистики, мониторинг состояния здоровья детей и результаты профилактических осмотров остаются важными инструментами ранней профилактики заболеваемости [1, 2]. Однако иммунное здоровье ребенка первого года жизни во многом обусловлено событиями

внутриутробного периода [3, 4]. Нарушения маточно-плацентарного кровотока, гипоксические и инфекционные воздействия способны вызвать сдвиги иммунологических параметров у матери и ребенка, а также морфологические изменения плаценты и тимуса [5–8]. Особое значение имеют TORCH-ассоциированные воздействия, внутриутробное воспале-



ние и плацентарная недостаточность, которые могут определять траекторию ante- и постнатального развития иммунной системы [5–8].

Использование методов математического и информационного моделирования позволяет интегрировать клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические данные для построения индивидуальных (персонализированных) прогностических моделей [9–11]. В связи с этим актуально выделение предикторов риска, позволяющих проводить раннюю профилактику развития патологии и персонализированное наблюдение.

Цель исследования

Цель исследования – разработать критерии прогноза формирования патологии иммунной системы у детей на этапах ante- и постнатального развития, родившихся от женщин с разным типом течения гестации, используя методы математического моделирования.

Материал и методы

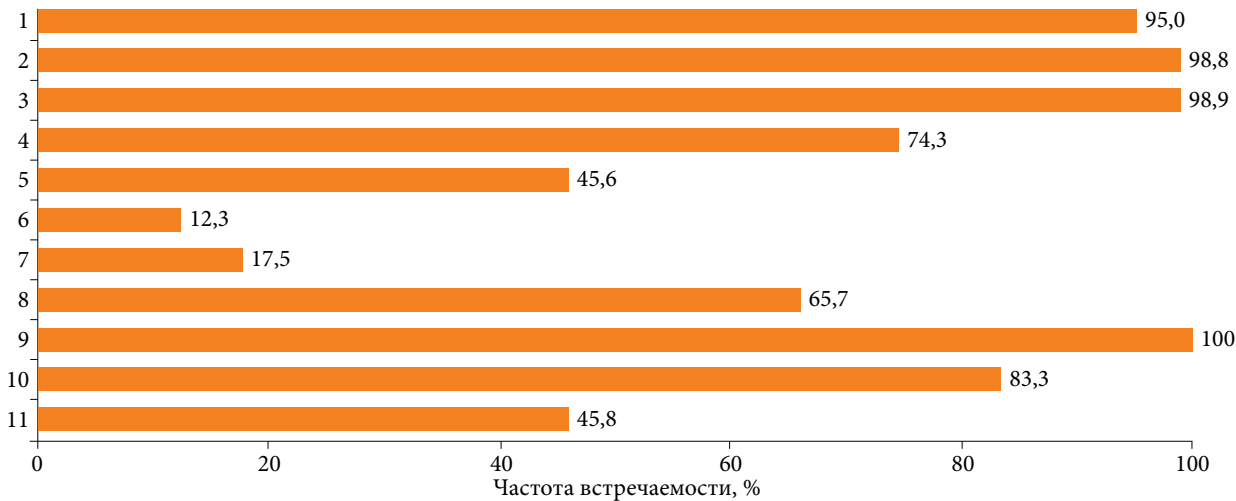
Дизайн исследования предполагал три взаимосвязанных этапа.

Этап 1. Ретроспективный анализ результатов гистоморфологического исследования тимуса у 105 плодов разного гестационного возраста.

Этап 2. Динамическое обследование 171 женщины в течение беременности по триместрам. Формирование трех клинических групп: 1-я группа – физиологическое течение беременности (n = 60), 2-я группа – угроза прерывания беременности на ранних и поздних сроках (n = 57), 3-я группа – ОПГ-гестоз (отеки, протеинурия, гипертензия) среднетяжелого и тяжелого течения (n = 54).

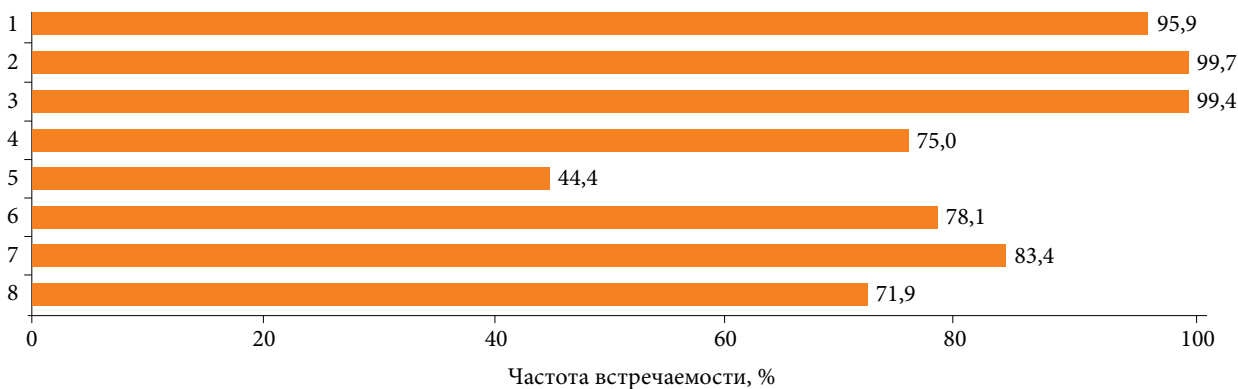
Этап 3. Проспективное наблюдение 105 беременных, разделенных по типу течения гестации.

Комплексная оценка включала ультразвуковое исследование тимуса плода и функциональной системы «мать – плацента – плод», а также наблюдение детей в неонатальном периоде и первый год жизни.



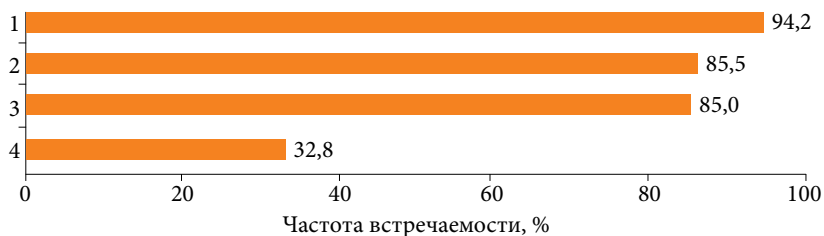
Примечание. 1 – изменения в иммунной системе по аутоиммунному типу, 2 – гиперкортицизм, 3 – увеличение индекса резистентности сосудов, 4 – маловодие, 5 – отслойка хориона, 6 – тромбоз межворсинчатого пространства, 7 – инфаркты плаценты, 8 – нарушение созревания ворсин хориона, 9 – первичная плацентарная недостаточность, 10 – хронические нарушения маточно-плацентарного кровотока, 11 – гипоплазия плаценты.

Рис. 1. Основные предикторы при угрозе прерывания беременности



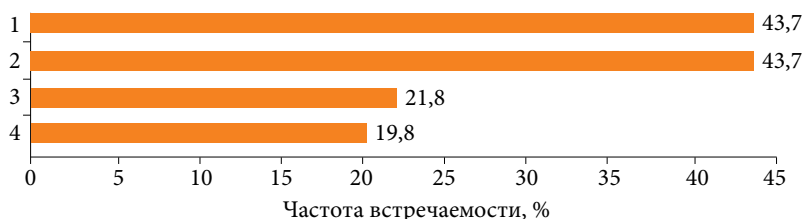
Примечание. 1 – иммуносупрессия, 2 – гипокортицизм, 3 – провоспалительная реакция цитокинов, 4 – многоводие, 5 – расширение межворсинчатого пространства, 6 – нарушение водно-солевого обмена, 7 – гиперплазия плаценты, 8 – плацентиты.

Рис. 2. Основные предикторы при ОПГ-гестозе



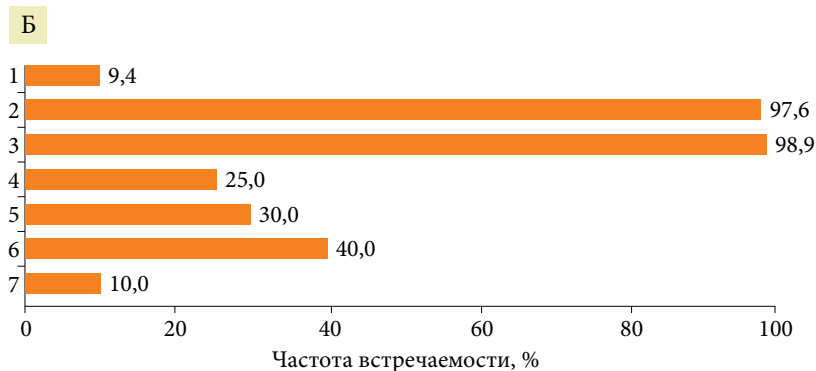
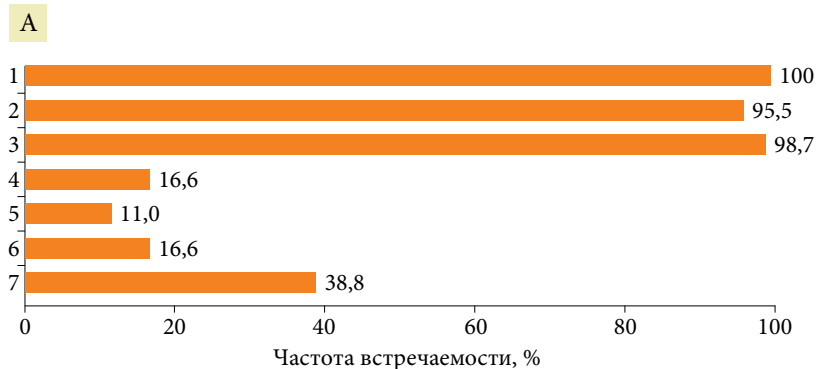
Примечание. 1 – задержка внутриутробного развития, 2 – внутриутробная гипоксия плода, 3 – гипоплазия тимуса, 4 – акцидентальная трансформация тимуса третьей и четвертой стадий.

Рис. 3. Прогностические признаки (патологические синдромы) на этапе антенатального онтогенеза при угрозе прерывания беременности



Примечание. 1 – задержка внутриутробного развития, 2 – внутриутробная гипоксия плода, 3 – гипоплазия плода, 4 – акцидентальная трансформация тимуса третьей стадии.

Рис. 4. Прогностические признаки (патологические синдромы) на этапе антенатального онтогенеза при ОПГ-гестозе



Примечание. 1 – низкая масса тела, 2 – низкая масса тимуса, 3 – иммунологические нарушения (параметры клеточного звена иммунитета и функциональных тестов), 4 – острые респираторные вирусные инфекции, 5 – гнойно-септические процессы, 6 – колонизация патогенной микрофлорой, 7 – заболевания кожи и подкожно-жировой клетчатки.

Рис. 5. Прогностические признаки с частотой встречаемости патологических синдромов у новорожденных (А – группа угрозы прерывания беременности, Б – группа ОПГ-гестоза)

У 59 детей оценку здоровья проводили в 1-й, 6-й и 12-й месяцы с анализом физического и нервно-психического развития, структуры перинатальной пораженной центральной нервной системы, инфекционной и аллергической заболеваемости, общей резистентности, иммунологического статуса и ультразвуковой картины тимуса.

Диагноз внутриутробной гипоксии подтверждали клиничко-инструментально. Для оценки кардиотокограмм использовали компьютерную систему Oxford, разработанную G. Dawes и Ch. Redman (Huntleigh Healthcare, Великобритания), основанную на алгоритме Dawes – Redman. Ультразвуковое исследование выполняли на аппарате Acuson Aspen (Acuson Corporation, США) с применением трансабдоминальных и трансвагинальных датчиков 4 и 8 МГц. При проведении доплерометрии оценивали индекс резистентности в маточных артериях, а также в сосудах плода и пуповины. Иммунологическое обследование проводили с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия), ООО «Хема-Медика» (Россия), ЗАО «Алкор Био» (Россия) по стандартным методикам производителей. Исследование включало оценку клеточного звена, в том числе с использованием CD-маркеров, гуморальных параметров, результатов функциональных тестов, цитокинового профиля (интерлейкины 1, 2, 4, 6 и 8, фактор некроза опухоли α , интерфероны α и γ), гормональных показателей (хорионический гонадотропин человека, α -фетопrotein, кортизол) и TORCH-серологии. Результаты морфогистологического исследования плаценты и тимуса анализировали по унифицированной схеме А.П. Милованова.

Для отбора предикторов использовали линейную регрессию с пошаговым уменьшением набора переменных. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки качества модели использовали коэффициент множественной детерминации (R^2) и стандартную ошибку регрессии. Подход к обработке данных соответствовал ранее описанным принципам информационного моделирования медико-биологических систем [9–11].

Результаты и их обсуждение

На основании совокупности клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических данных разработана клиничко-математическая модель прогнозирования нарушений иммунной системы плода, новорожденного и ребенка первого года жизни. Ключевой задачей стало выделение наиболее информативных переменных и построение интерпретируемых регрессионных зависимостей.

На 1-м этапе оценивали предикторы развития клинически значимых осложнений гестации, ассоциированных с нарушением биофизического профиля плода, синдромом задержки роста и признаками хронической гипоксии. Для группы с угрозой прерывания беременности наиболее репрезентативными оказались иммунологические показатели, цитокиновый и гормональный профили, TORCH-нагрузка, доплерометрические характеристики, нарушение объема околоплодных вод, а также



морфогистологические признаки плацентарной недостаточности и воспаления (рис. 1).

При ОПГ-гестозе в качестве ведущих предикторов выступили признаки иммуносупрессии, гипокортицизм, выраженная провоспалительная цитокиновая реакция, изменение водного обмена, включая многоводие, а также морфологические маркеры плацентарной дисфункции и плацентитов (рис. 2).

На 2-м этапе были рассчитаны регрессионные уровни для ключевых показателей, отражающих состояние плода. Существенными факторами, связанными с риском развития синдрома задержки роста, внутриутробной гипоксии и изменениями тимуса, оказались иммунотип матери, включая цитокиновый профиль, концентрация кортизола, признаки хронической гипоксии, показатели плацентарного кровотока и морфологические характеристики плаценты. Частота встречаемости прогностических признаков при различных типах течения гестации представлена на рис. 3 и 4.

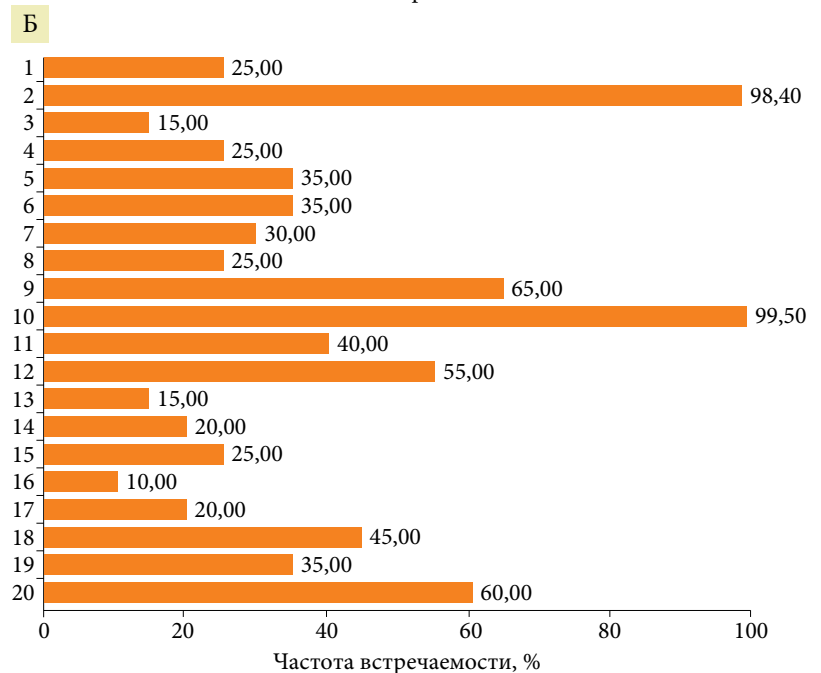
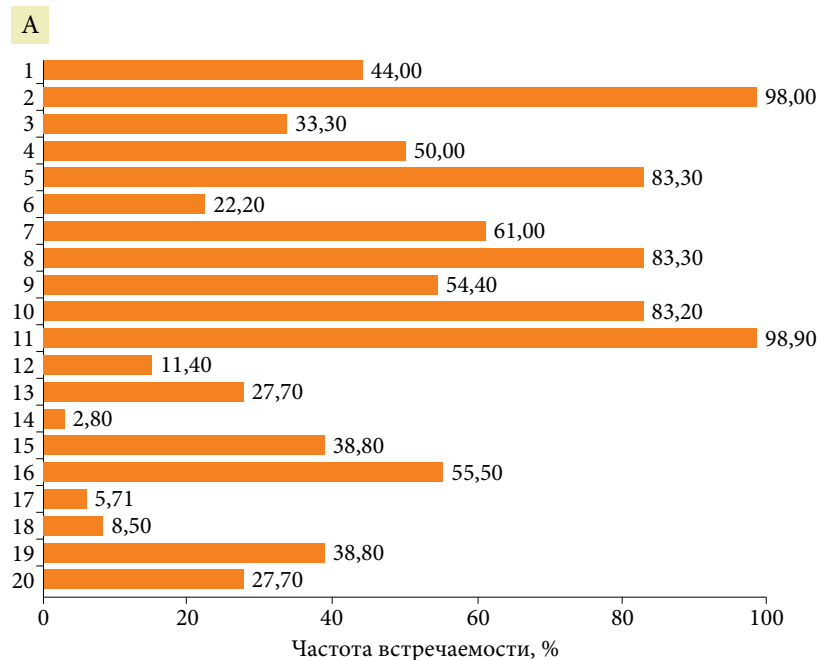
На 3-м этапе, постнатальном, модель использовали для прогнозирования нарушений физического и нервно-психического развития, формирования перинатальных поражений центральной нервной системы, инфекционных и аллергических заболеваний, изменений резистентности, патологии тимуса и иммунологических отклонений. У новорожденных наиболее значимыми клиническими выходами прогностической системы были сочетания низкой массы тела, изменений размеров и массы тимуса, иммунологических дисфункций и повышенной частоты инфекционных осложнений (рис. 5). У детей первого года жизни спектр исходов расширился за счет инфекционных болезней, функциональных нарушений и фоновых состояний (рис. 6). Полученные нами данные согласуются с представлениями о роли внутриутробного воспаления, инфекционной нагрузки и нарушений плацентарного комплекса в формировании постнатальных иммунологических отклонений [5–8].

Выводы

Многофакторный анализ на основе линейной регрессии позволил построить клинико-математическую модель прогнозирования нарушений иммунной системы у детей начиная с внутриутробного периода и до первого года жизни.

Для осложненной гестации наиболее значимыми предикторами выступили иммунотип матери, включая цитокиновый профиль и результаты функциональных тестов, гормональные параметры, в частности кортизол, TORCH-ассоциированные маркеры, доплерометрические признаки нарушения кровотока, а также морфологические характеристики плаценты. При угрозе прерывания беременности комплекс факторов риска чаще ассоциировался с выраженными нарушениями состояния плода, гипоплазией тимуса и последующими иммунными дисфункциями, что проявлялось повышением частоты инфекционных синдромов в постнатальном периоде.

При ОПГ-гестозе ведущими были иммуносупрессорные изменения и провоспалительная цитокиновая



Примечание. 1 – дистрофии по типу гипотрофии, 2 – уменьшение массы тимуса, 3 – отставание в росте, 4 – задержка нервно-психического развития, 5 – гипертензионно-гидроцефальный синдром, 6 – эписиндром, 7 – двигательные нарушения, 8 – вегетативно-висцеральные дисфункции, 9 – задержка психомоторного и предречевого развития, 10 – нарушение резистентности, 11 – иммунологические нарушения (клеточное звено, реакция торможения миграции лейкоцитов с фитогемагглютинином, «тимическим антигеном»), 12 – острые бронхологочные заболевания, 13 – лор-заболевания, 14 – рецидивирующая герпетическая инфекция, 15 – анемия железодефицитная, 16 – атопический дерматит, 17 – рахит, 18 – лимфатической диатез, 19 – синдром постинфекционной дезадаптации сердечно-сосудистой системы, 20 – дисбактериоз кишечника.


Рис. 6. Прогностические признаки с частотой встречаемости патологических синдромов у детей первого года жизни (А – группа угрозы прерывания беременности, Б – группа ОПГ-гестоза)



реакция. Клинические проявления у детей первого года жизни чаще укладывались в инфекционный синдром при меньшей выраженности нарушений физического и нервно-психического развития.

Практическая значимость

Предложенная модель обосновывает механизм формирования антенатальных иммунопатий и может быть использована как основа диагностического алгоритма для стратификации риска у беременных

и раннего наблюдения детей. Интерпретируемость регрессионных коэффициентов позволяет применять модель в клинической практике, включая акушерство, неонатологию и педиатрию, с фокусом на превентивные мероприятия и персонализированное диспансерное наблюдение. 

Финансирование.

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Росстат. Здравоохранение. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.
2. Эксперт Климов: в РФ беременным женщинам будут проводить новый скрининг. ТАСС. Общество. URL: <https://tass.ru/obschestvo/26422277>.
3. Лысенко И.М., Косенкова Е.Г., Баркун Г.К. и др. Влияние своевременной диагностики внутриутробных инфекций плода и правильно проведенной реабилитации новорожденных на последующее качество жизни ребенка. Охрана материнства и детства. 2017; 2 (30): 12–17.
4. Рагимова Н.Д., Гулиев Н.Д. Клинико-иммуногенетические особенности новорожденных с перинатальными инфекциями. Казанский медицинский журнал. 2017; 98 (3): 362–369.
5. Лалаян Р.С. Инфекционные заболевания и беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023.
6. Peng C.C., Chang J.H., Lin H.Y., et al. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): a new concept for chorioamnionitis. *Pediatr. Neonatol.* 2018; 59 (3): 231–237.
7. Буданов П.В., Стрижаков А.Н., Малиновская В.В., Казарова Ю.В. Дискоординация системного воспаления при внутриутробной инфекции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8 (2): 61–68.
8. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы). *Гинекология.* 2018; 20 (6): 35–41.
9. Гребеняк О.А., Левкова Е.А., Вайнер Л.Г., Лапекина С.И. Компьютерные технологии в клинической медицине (на примере исследований иммунного гомеостаза в период беременности) // XXX Дальневосточная математическая школа-семинар им. акад. Е.В. Золотова. Хабаровск: Изд-во ДВГУПС, 2005: 177–178.
10. Косых Н.Э., Савин С.З., Линденбрaten В.Д. и др. Разработка методологического подхода к принципам информационного моделирования сложных медико-экологических задач: создание математического, алгоритмического и программного обеспечения биологических систем // Заключительный отчет по теме № 01.09.10 015334. Депонир.: ВИНТИ. Хабаровск: ВЦ ДВО РАН, 2005: 93–105.
11. Левкова Е.А., Пинаев С.К., Савин С.З. Информационное моделирование гестационного процесса. Обзорные прикладной и промышленной математики. 2006; 13 (2): 15–18.

Key Predictors of Immune System Deviations During Ante- and Postnatal Ontogenesis: a Clinical-Mathematical Model

E.A. Levkova, PhD, Prof., V.V. Dmitrieva, E.A. Skvortsova

Peoples' Friendship University of Russia

Polyclinic No. 1 Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow

Contact person: Elena A. Levkova, elenaalevkova@gmail.com

The state of the child's immune system during the first year of life is largely determined by intrauterine events, when the key regulatory contours of the immune response are formed. Gestational complications, including chronic fetal hypoxia and intrauterine infectious burden, are associated with changes in the mother-placenta-fetus system and affect the morphofunctional development of the thymus as well as cellular and humoral immunity in the fetus and newborn. The aim of the study was to develop prognostic criteria for the risk of immune disorders during ante- and postnatal ontogenesis using mathematical modeling. The resulting model identified a set of leading predictors, including immunological and cytokine parameters, hormonal markers, TORCH-associated characteristics, Doppler findings, amniotic-fluid abnormalities, and placental morphology, associated with the risk of thymic abnormalities, immunodeficiency, and inflammatory conditions in neonates and infants during the first year of life.

Keywords: health predictors, immune system, thymus, hypoxia, TORCH infections, regression model