

ВЛИЯНИЕ ФЕТАЛЬНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У НОВОРОЖДЁННЫХ С ВНУТРИУТРОБНЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ

© *Сергеева В.А., *Александрович Ю.С., **Шабалов Н.П., Нестеренко С.Н.*

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФПО

Курского государственного медицинского университета, Курск;

***кафедра анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии**

Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Санкт-Петербург;

****кафедра педиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург**

E-mail: kaf.urolog@kurskmed.com

С целью изучения влияния степени выраженности синдрома фетального воспалительного ответа на течение раннего неонатального периода у новорождённых из группы высокого риска по реализации внутриутробной инфекции авторы обследовали 133 новорождённых ребёнка в первые трое суток жизни. В венозной крови новорождённых определяли содержание ряда цитокинов и маркеров активации эндотелия. Было показано ступенчатое повышение по мере утяжеления состояния новорождённых содержания в крови ИЛ-8 и ИЛ-10, а также более высокое содержание СРБ и sICAM-1, указывающее на течение фетального воспалительного ответа и связанную с ним эндотелиальную дисфункцию. Динамическая оценка уровня изучаемых медиаторов позволила установить, что, несмотря на существенное снижение ИЛ-8, уменьшения ИЛ-10 не происходило, а также наблюдалось повышение sICAM-1. На основании этого авторы делают вывод о возможности хронизации воспалительного процесса и формирования аутоиммунной патологии в данной группе детей.

Ключевые слова: интерлейкин-8, интерлейкин-10, интерлейкин-17, sICAM-1, sE-селектин, простагландин E2, СРБ, фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, трансформирующий фактор роста бета 1 (ТФР-бета 1), синдром фетального воспалительного ответа, эндотелиальная дисфункция.

THE INFLUENCE OF THE FETAL INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME ON SEVERITY OF EARLY NEONATAL PERIOD AT NEONATES WITH PERINATAL INFECTION

Sergeeva V.A., Alexandrovich Y.S., Shabalov N.P., Nesterenko S.N.

Department of Anesthesiology, Reanimatology & Intensive Therapy FPE

of the Kursk State Medical University, Kursk;

Department of Anesthesiology-Reanimatology & Urgent Pediatrics

of the St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy, St.-Petersburg;

Pediatrics Department of the S.M. Kirov Military-Medical Academy, St.-Petersburg

To investigate the influence of severity of the fetal inflammatory response syndrome to the currency of the early neonatal period in the predisposal to maternal infection neonates the authors observed 133 neonates in first 72 h of life. Cytokines and marks of endothelial activation were detected in venous blood of the newborns. Graded elevation of IL-8 and IL-10 and high level of CRP and sICAM-1 in compromised neonates according to severity of their clinical appearance confirm the role of the FIRS and endothelial activation. In the age of 3 weeks in spite of reducing of the level of IL-8 the concentration of IL-10 was on the previous level and concentration of sICAM-1 increased. That may predispose a child to chronic inflammatory and autoimmune diseases.

Keywords: interleukine-8, interleukine-10, interleukine-17, sICAM-1, sE-selectine, prostaglandin E2, C reactive protein, vWF, tissue plasminogen activator (t-PA), transforming growth factor beta-1, fetal inflammatory response syndrome (FIRS), endothelial dysfunction.

Одной из актуальных проблем современной перинатологии является неуклонный рост внутриутробной инфекционной патологии плода и новорождённого. В России подтверждённая частота перинатальной смертности в результате инфекционно-воспалительных процессов составляет около 10-18% [1]. Внутриутробная инфекция занимает 2-3 место в структуре ранней неонатальной смертности и 10-61% в структуре младенческой смертности [2], относясь к группе заболеваний, диагностика которых связана с определёнными

трудностями. Это обусловлено вариабельностью сроков и неспецифичностью клинических симптомов манифестации инфекционно-воспалительного процесса, что не позволяет определить чёткие критерии назначения антимикробной, противовирусной и противовоспалительной терапии, несвоевременное начало и неадекватность которой могут быть причиной развития таких критических состояний у новорождённых, как сепсис, некротический энтероколит, респираторный дистресс-синдром взрослого типа и др.

По данным ряда авторов, в стационарах, специализированных по инфекционной патологии, почти каждый второй новорождённый (48%), поступающий в отделение реанимации и интенсивной терапии, имеет подтверждённый инфекционный диагноз [5].

Тяжёлое течение перинатальной инфекции, часто сопровождающееся полиорганным вовлечением в инфекционно-воспалительный процесс, послужило основанием к рассмотрению её патогенеза с позиции синдрома системного воспалительного ответа и связанной с ним эндотелиальной дисфункции. В работах R. Romero и R. Gomez (1997) впервые было сформулировано понятие о синдроме фетального воспалительного ответа (FIRS) [15], представляющего собой системную активацию цитокиновой системы плода на фоне восходящей или трансплацентарно транслируемой внутриутробной инфекции и диагностируемого на основании обнаружения воспалительных изменений в сосудах или стенке пупочного канатика (васкулит или фуникулит) [24] или повышения содержания в пуповинной крови ИЛ-6 > 11 нг/мл [22], ИЛ-8 > 70 пг/мл или СРБ > 10 мг/дл [16]. Наряду с этим было высказано предположение о наличии стадийности течения системного воспалительного ответа, что обуславливает степень тяжести его клинических проявлений и может служить основанием к определению тактики терапии.

Исходя из этого, нами была поставлена задача оценить динамику содержания ряда медиаторов воспалительной реакции, характеризующих выраженность FIRS и эндотелиальной дисфункции, у новорождённых детей с осложнённым течением раннего неонатального периода в зависимости от тяжести клинических проявлений инфекционно-воспалительного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 109 новорождённых детей, у которых в 1-3 сутки жизни наблюдались клинические признаки манифестации инфекционно-воспалительного процесса, такие как гипертермия, респираторные нарушения, вздутие живота и срыгивание, нарушение центральной и периферической гемодинамики, локальные инфекционно-воспалительные процессы (конъюнктивит, пиодермия), геморрагический синдром, а также новорождённые с высоким риском реализации инфекционно-воспалительного процесса от матерей с сепсисом и гипертермией в родах. Дети с тяжёлой асфиксией в родах, аспирацией мекония, гемолитической болезнью

новорождённых, генетическими аномалиями и исследование не включались.

Были выделены две группы пациентов. В первую группу вошли 59 детей, которым требовалось проведение искусственной вентиляции лёгких, гемодинамическая поддержка и/или полное парентеральное питание, а также новорождённые с сепсисом. Все эти дети были госпитализированы в отделение реанимации новорождённых и после перевода на 2-й этап нуждались в проведении мероприятий интенсивной терапии. В данной группе у 15 детей наблюдался летальный исход. Остальные 50 новорождённых средней степени тяжести с необходимостью проведения антибактериальной и/или противовирусной терапии и в ряде случаев оксигенотерапии и кратковременной инфузионной терапии вошли во 2-ю группу. Контрольную (3-ю) группу составили 24 новорождённых ребёнка с физиологическим течением раннего неонатального периода, которые были в дальнейшем выписаны домой.

Забор крови производили из периферической вены ребёнка в 1-3 сутки жизни в момент манифестации клинических проявлений. Повторный забор крови осуществляли при выписке пациента из родильного дома или, в случае перевода в отделение патологии новорождённых или отделение выхаживания недоношенных детей – при выписке, в возрасте примерно 3 недель жизни. После центрифугирования сыворотка крови замораживалась и хранилась при температуре -70°C . В сыворотке крови определяли содержание провоспалительных медиаторов – интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-17 (ИЛ-17), С-реактивного белка (СРБ), простагландина E2 (ПГЕ2), противовоспалительных медиаторов – ИЛ-10, трансформирующего фактора роста бета 1 (ТФР-бета 1), а также маркеров повреждения эндотелия – растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) и Е-селектина (sE-селектин), фактора фон Виллебранда (vWF) и тканевого активатора плазминогена (t-PA). Исследование осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем Bender MedSystem (Австрия) для СРБ, sE-селектина, sICAM-1, ТФР-бета 1; BIOSOURCE (США) для ИЛ-8 и ИЛ-10, Technoclone (Австрия) для t-PA, vWF, Вектор-Бест (Россия) для ИЛ-17, R&DSsystem (США) для Pg E2. Уровень чувствительности тест-систем для определения ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, sE-селектина, sICAM-1, СРБ, антигена t-PA, активности t-PA, ТФР-бета 1, vWF составил 5 пг/мл, 1 пг/мл, 2 пг/мл, 0,5 нг/мл, 3,3 нг/мл, 3 нг/мл, 0,1 нг/мл, 0,05 ед/мл, 9 пг/мл, 10 ед/мл соответственно.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием про-

граммы Biostat. Поскольку закон распределения большинства исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различия признаков в независимых совокупностях данных определяли при помощи U-критерия Манна-Уитни, а в зависимых совокупностях – с использованием критерия Крускала-Уолисса (полученные данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентиля). Корреляция оценивалась по результатам коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что новорожденные 1-й и 2-й групп отличались меньшим сроком гестации, весом, более низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, а также большей встречаемостью воспалительных изменений в плаценте (табл. 1). Различий в паритете беременности и родов, час-

тоте кесарева сечения не установлено. Этиологическая структура заболеваний и клинические синдромы, наблюдавшиеся у детей 1-й и 2-й групп, представлены в табл. 2, из которой следует, что отличия, имевшие место у обследованных новорожденных, касались не столько характера заболевания (за исключением сепсиса), сколько его тяжести, определяемой по степени агрессивности применяемой терапии.

Исследование крови новорожденных методом ИФА с целью выявления специфических иммуноглобулинов против вируса простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ), токсоплазмы и хламидии было проведено у 29% детей 1-й группы, 26% детей 2-й группы и 20% детей 3-й группы. Ни в одном случае не обнаружено Ig M. Иммуноглобулин G против ВПГ обнаружен у 76% обследованных новорожденных 1-й группы, 69% 2-й группы и 80% - 3-й группы. Иммуноглобулин G к ЦМВ обнаружен соответственно в 75%, 38% и 40% случаев, Ig G к токсоплазме – в 64%, 46%, 40% случаев и Ig G к хламидии – в 39%, 30%, 40% случаев. Статистически достоверного

Таблица 1

Характеристика обследованных новорожденных

	1 группа, n=59	2 группа, n=50	3 группа, n=24	P^{1-3}	P^{2-3}	P^{1-2}
Мальчики (%)	32	33	46	>0.05	>0.05	>0.05
Гестация (нед.)	35.1±1.4	35.8±3.5	38.7±7.8	0.002	0.025	>0.05
Вес (г)	2368±927	2698±844	3368±601	0.018	0.031	>0.05
Апгар 1 мин	5.4±2.0	5.9±1.6	7.0±1.2	0.006	0.075	>0.05
Апгар 5 мин	6.8±1.5	7.3±1.1	8.2±0.8	0.008	0.046	>0.05
Беременность (п)	2.7±2.1	2.4±1.9	2.9±2.4	>0.05	>0.05	>0.05
Роды (п)	1.6±0.9	1.5±0.8	2.1±2.2	>0.05	>0.05	>0.05
Кесарево сечение (%)	17	14	16	>0.05	>0.05	>0.05
ПРОПМ (%)	20	24	50	0.022	>0.05	>0.05
Хориоамнионит (%)	43	36	0	0.004	0.034	>0.05
Фуникулит (%)	13	30	0	>0.05	0.036	>0.05
Зрелая плацента (%)	43	64	100	<0.001	0.014	>0.05

Таблица 2

Клиническая характеристика новорожденных 1-й и 2-й групп

	1 группа, n=59	2 группа, n=50	P
Респираторный дистресс, п	36	42	>0.05
Синдром энтеральной недостаточности, п	33	18	>0.05
Желудочно-кишечное кровотечение, п	10	3	>0.05
Сепсис, п	19	0	0.002
Пиодермия, п	1	6	>0.05
Конъюнктивит, п	2	9	>0.05
Гипертермия, п	9	2	>0.05
Артериальная гипотензия, п	5	3	>0.05
ЗВУР, п	11	13	>0.05
Тимомегалия, п	5	4	>0.05
Отёк головного мозга по данным УЗИ, п	33	30	>0.05

различия как по частоте выявления, так и по концентрации иммуноглобулинов у обследованных новорождённых не выявлено, однако имелась тенденция к более высокой частоте выявления Ig G к ЦМВ у детей 1-й группы по сравнению с 3-й группой ($p=0.084$). У всех новорождённых результаты обследования крови методом ПЦР на ВПГ, хламидии и токсоплазму оказались отрицательными. Только у двух новорождённых 1-й группы методом ПЦР удалось обнаружить ЦМВ. Следует отметить, что у 40% обследованных новорождённых, в плаценте матерей которых обнаружены признаки поражения плодовой части, были положительными результаты бактериологического исследования биологического материала (кровь, моча, кал, аспират из трахей), в то время как у новорождённых без признаков плацентарного воспаления возбудители выявлялись только в 9% случаев ($p=0.011$). Среди вирифицированных микроорганизмов лидировали *Staphylococcus epidermalis* (50%), *Escherichia coli* (18%), *Staphylococcus aureus* (9%).

Анализ содержания медиаторов воспаления позволил выявить преобладание концентрации ИЛ-8, ИЛ-10 и активности t-PA в крови новорождённых 1-й и 2-й групп по сравнению со здоровыми детьми, а также более высокое содержание СРБ и sICAM-1 у детей 1-й группы по сравнению с детьми 3-й группы (табл. 3). Антиген t-PA был

повышен у детей 1-й и 2-й групп, однако различие с аналогичным показателем у детей 3-й группы не достигло уровня статистической значимости.

При повторном определении исследуемых медиаторов у новорождённых детей 1-й и 2-й групп на момент клинического выздоровления в возрасте примерно 3 недель жизни установлено статистически значимое снижение концентрации ИЛ-8 и повышение концентрации sICAM-1 (табл. 4). Наряду с этим наблюдалась тенденция к снижению уровня антигена и активности t-PA, ТФР-бета 1 и повышению уровня ИЛ-17 и ПГЕ₂. Следует отметить, что, несмотря на четырёхкратное снижение содержания ИЛ-8, что может свидетельствовать о стихании системного воспалительного ответа, у новорождённых 1-й группы отсутствовала существенная динамика содержания ИЛ-10 и СРБ.

С целью определения роли FIRS в детерминации летального исхода при инфекционно-воспалительной патологии у новорождённых мы сравнили содержание изучаемых показателей у умерших и выживших новорождённых 1-й группы в 1-3 сутки жизни (табл. 5). Различий в содержании ИЛ-8 у них не выявлено, но отмечено значительное преобладание у умерших детей концентрации ИЛ-10, ИЛ-17 (табл. 5). Более высокое содержание ИЛ-17 ($p=0.013$) наблюдалось также

Таблица 3

Содержание исследуемых медиаторов у обследованных новорождённых в 1-3 сутки жизни (Me, 25 и 75 перцентили)

	1 группа, n=59	2 группа, n=50	3 группа, n=24	p^{1-3}	p^{2-3}	p^{1-2}
ИЛ-8, пг/мл	183 [66-451]	113 [55-355]	27.6 [22.5-41.3]	<0.001	<0.001	>0.05
ИЛ-17, пг/мл	11.1 [10.0-12.9]	11.9 [9.3-13.4]	10.2 [8.1-11.1]	>0.05	>0.05	>0.05
СРБ, нг/мл	1096 [228-1929]	233 [80-1491]	43.4 [32.3-71.1]	0.05	>0.05	0.03
ПГЕ ₂ , пг/мл	1106 [618-1658]	1175 [509-1701]	1651 [1274-1678]	>0.05	>0.05	>0.05
ИЛ-10, пг/мл	8.3 [4.6-37.7]	7.0 [4.9-13.1]	3.4 [2.0-5.6]	<0.001	<0.001	>0.05
ТФР-бета 1, пг/мл	12192 [3510-23898]	15090 [7194-22219]	12150 [7279-17688]	>0.05	>0.05	>0.05
sICAM-1, нг/мл	34.8 [24.8-49.1]	31.5 [23.7-44.5]	18.3 [17.2-21.9]	0.015	>0.05	>0.05
sE-селектин, нг/мл	237 [126-339]	197 [113-267]	245 [187-312]	>0.05	>0.05	>0.05
vWF, ед/мл	1.1 [0.9-1.3]	1.3 [0.9-1.4]	1.0 [0.9-1.4]	>0.05	>0.05	>0.05
Антиген t-PA, нг/мл	6.3 [1.8-12.4]	6.5 [2.0-12.2]	1.9 [1.3-6.7]	>0.05	>0.05	>0.05
Активность t-PA, ед/мл	0.083 [0.046-0.410]	0.068 [0.037-0.63]	0.043 [0.022-0.089]	>0.05	0.041	>0.05

Таблица 4

Динамика содержания исследуемых медиаторов у новорождённых 1-й и 2-й групп к концу 3 недели жизни (*Me*, 25 и 75 перцентили)

	1 группа, n=59		2 группа, n=50		Р 1-я группа	Р 2-я группа
	1-3 сутки жизни	3 неделя жизни	1-3 сутки жизни	3 неделя жизни		
ИЛ-8, пг/мл	183 [66-451]	45 [30-11]	113 [55-355]	34 [22-52]	<0.001	<0.001
ИЛ-17, пг/мл	11.1 [10.0-12.9]	13.3 [11.4-14.8]	11.9 [9.3-13.4]	15.5 [13.4-19.8]	>0.05	>0.05
СРБ, нг/мл	1096 [228-1929]	979 [215-1643]	233 [80-1491]	235 [112-593]	>0.05	>0.05
ПГЕ ₂ , пг/мл	1106 [618-1658]	1531 [1022-1856]	1175 [509-1701]	1409 [1213-1646]	>0.05	>0.05
ИЛ-10, пг/мл	8.3 [4.6-37.7]	6.0 [4.1-7.8]	7.0 [4.9-13.1]	6.4 [5.6-8.2]	>0.05	>0.05
ТФР-бета 1, пг/мл	12192 [3510-23898]	8343 [2550-12177]	15090 [7194-22219]	7425 [4195-21504]	>0.05	>0.05
sICAM-1, нг/мл	34.8 [24.8-49.1]	69.4 [35.8-108.0]	31.5 [23.7-44.5]	48.5 [43.8-64.1]	0.012	0.045
sE-селектин, нг/мл	237 [126-339]	287 [219-348]	197 [113-267]	227 [204-269]	>0.05	>0.05
vWF, ед/мл	1.1 [0.9-1.3]	1.0 [0.9-1.3]	1.3 [0.9-1.4]	1.1 [0.9-1.2]	>0.05	>0.05
Антиген t-РА, нг/мл	6.3 [1.8-12.4]	3.5 [1.8-6.1]	6.5 [2.0-12.2]	1.9 [0.8-4.2]	>0.05	0.042
Активность t-РА, ед/мл	0.083 [0.046-0.410]	0.067 [0.03-0.350]	0.068 [0.037-0.63]	0.034 [0.019-0.07]	>0.05	>0.05

Таблица 5

Содержание исследуемых медиаторов у выживших и умерших новорождённых 1-й группы (*Me*, 25 и 75 перцентиль)

	Выжившие, n=44		Умершие, n=15		Р ¹⁻³
	1-3 сутки жизни ⁽¹⁾	3 неделя жизни ⁽²⁾	1-3 сутки жизни ⁽³⁾	3 неделя жизни ⁽⁴⁾	
ИЛ-8, пг/мл	179 [65-425]	43 [30-82]	123 [70-216]	1407 [104-3718]	>0.05
ИЛ-17, пг/мл	10.2 [9.7-12.8]	13.5 [11.4-16.1]	12.1 [11.2-13.1]	12.1 [11.2-13.1]	0.05
СРБ, нг/мл	1218 [228-1929]	979 [152-1832]	872 [442-1647]	949 [781-1116]	>0.05
ПГЕ ₂ , пг/мл	1128 [590-1692]	1536 [1119-1896]	1065 [683-1116]	1069 [697-1442]	>0.05
ИЛ-10, пг/мл	7.3 [3.7-14.7]	5.5 [4.1-7.4]	12.4 [6.3-53.3]	126.8 [84.7-256.2]	0.029
ТФР-бета 1, пг/мл	13021 [3510-24160]	8430 [4056-12513]	12948 [4719-27735]	1893 [1564-2221]	>0.05
sICAM-1, нг/мл	36.7 [26.1-54.9]	65.0 [34.9-106.9]	27.8 [22.2-33.2]	102.1 [99.6-104.7]	>0.05
sE-селектин, нг/мл	252 [137-379]	255 [218-331]	122 [87-202]	356 [334-377]	>0.05
vWF, ед/мл	1.1 [0.9-1.3]	1.0 [0.9-1.3]	1.0 [0.7-1.4]	1.2 [0.9-1.3]	>0.05
Антиген t-РА, нг/мл	5.9 [1.8-10.1]	1.9 [1.4-5.6]	10.4 [2.1-23.1]	46.5 [25.2-67.9]	>0.05
Активность t-РА, ед/мл	0.085 [0.064-0.468]	0.063 [0.029-0.21]	0.083 [0.036-0.507]	0.345 [0.2-0.48]	>0.05

у умерших по сравнению со здоровыми новорождёнными.

Анализ динамики исследуемых медиаторов у умерших новорождённых позволил выявить существенное нарастание уровня ИЛ-8, ИЛ-10, sICAM-1, sE-селектина, антигена и активности t-PA и снижение уровня ТФР-бета 1, однако небольшое количество наблюдений не позволило нам установить уровень статистической значимости полученных результатов.

Анализ корреляционных зависимостей выявил наличие сопряжённости продукции ИЛ-8 и ИЛ-10 ($r=0.557$, $p<0.001$), ИЛ-8 и активности t-PA ($r=0.29$, $p=0.049$), ИЛ-10 и активности t-PA ($r=0.313$, $p=0.018$). При этом содержание ИЛ-8, ИЛ-10, sICAM-1, антигена t-PA и активность t-PA, а также содержание ИЛ-17 и vWF коррелировали с частотой выявления фуникулита и/или васкулита ($r=0.498$, $p=0.001$; $r=0.529$, $p=0.003$; $r=0.491$, $p=0.003$; $r=0.393$, $p=0.003$; $r=0.302$, $p=0.025$; $r=0.393$, $p=0.005$ и $r=0.328$, $p=0.016$ соответственно).

Известно, что воспаление пупочного канатика и сосудов пуповины, отражающее восходящий путь проникновения материнской инфекции, является входными воротами системной активации эндотелия плода [9, 21], которой в настоящее время отводят важную роль в патогенезе респираторного дистресс-синдрома взрослого типа (РДСВ) [26]. В нашем исследовании возникновение у новорождённых в 1-е сутки жизни респираторных нарушений не только было тесно сопряжено с обнаружением при гистологическом исследовании плаценты фуникулита и/или васкулита ($r=0.576$, $p<0.001$), но и коррелировало с активностью t-PA ($r=0.259$, $p=0.048$), уровнем антигена t-PA ($r=0.41$, $p=0.001$), vWF ($r=0.291$, $p=0.025$), ИЛ-8 ($r=0.628$, $p<0.001$), ИЛ-10 ($r=0.516$, $p=0.006$), sICAM-1 ($r=0.432$, $p=0.007$) и имело тенденцию к наличию корреляции с уровнем ТФР-бета 1 ($r=0.237$, $p=0.068$).

Одним из частых проявлений осложнённого течения раннего неонатального периода является синдром энтеральной недостаточности, для которого характерно вздутие живота, нарушение толерантности к энтеральному питанию, появление патологических примесей в желудке, а в тяжёлых случаях – развитие некротического энтероколита (НЭК) и желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК). Патогенез энтеральной недостаточности тесно сопряжён с нарушением функции эндотелия мезентериальных сосудов и гемореологическими расстройствами. Подтверждением этому может служить установленная нами корреляционная зависимость синдрома энтеральной недостаточности с обнаружением фуникулита ($r=0.5$, $p<0.001$), а также с уровнем ИЛ-8 ($r=0.578$,

$p<0.001$), ИЛ-10 ($r=0.562$, $p=0.003$), sICAM-1 ($r=0.434$, $p=0.05$) и активностью t-PA ($r=0.258$, $p=0.047$).

Выявлена корреляция выраженности полиорганной недостаточности, оцениваемой по количеству подвергшихся дисфункции систем органов, с уровнем ИЛ-8 ($r=0.515$, $p<0.001$), ИЛ-10 ($r=0.546$, $p<0.001$) и vWF ($r=0.327$, $p=0.018$), что свидетельствует о детерминирующей тяжести состояния новорождённого ребёнка роли FIRS и активации эндотелия.

Следуя критериям FIRS, предложенным К.Н. Нахое (2005), среди обследованных новорождённых детей были выделены 67 новорождённых, у которых выявлялся фуникулит и/или содержание ИЛ-8 превышало 70 пг/мл [16]. Среди них 33 детям потребовалось проведение таких мероприятий интенсивной терапии, как ИВЛ, гемодинамическая поддержка, полное парентеральное питание. У 28 детей состояние была расценено как средней степени тяжести, и они нуждались в проведении мягких методов протекции, таких как оксигенотерапия и инфузионная терапия. У 6 новорождённых с FIRS течение раннего неонатального периода протекало без осложнений. С целью оценки влияния FIRS на степень тяжести клинических проявлений произведен регрессионный анализ содержания исследуемых медиаторов с градацией пациентов по группам и установлено наличие корреляционной зависимости в отношении ИЛ-8 ($r=0.276$, $p=0.018$), ИЛ-10 ($r=0.289$, $p=0.014$) и sICAM-1 ($r=0.305$, $p=0.095$).

Приступая к данному исследованию, мы предполагали, что тяжесть состояния ребёнка, имеющего высокий риск реализации внутриутробной инфекции, в 1-3 сутки жизни определяется степенью выраженности FIRS и связанной с ним эндотелиальной дисфункции. Данная гипотеза была основана на данных многочисленных исследований, указывающих на роль FIRS в детерминации у новорождённых сепсиса [23], миокардиальной дисфункции [12], респираторных нарушений [8], диффузного поражения головного мозга [17], нейроэндокринной дисфункции [18].

Оценивая содержание ИЛ-8 как одного из интегральных факторов активации нейтрофилов и их хемотаксиса в очаг воспаления, нам удалось показать его ступенчатое увеличение по мере ухудшения состояния ребёнка, а также статистически значимое преобладание содержания данного цитокина в крови детей с осложнённым течением раннего неонатального периода по сравнению со здоровыми новорождёнными. Известно, что повышенный уровень ИЛ-8 коррелирует с тканевой инфильтрацией нейтрофилов при РДСВ и язвенном колите. Подтверждением этому служат и полученные нами данные о наличии тесной

корреляционной зависимости между содержанием ИЛ-8 в крови новорождённых и развитием у них респираторных нарушений и синдрома энтеральной недостаточности. В этой связи определённый интерес представляют данные об эффективности ряда лекарственных препаратов в плане подавления продукции ИЛ-8. В частности, такие данные получены в отношении N-ацетилцистеина [10], мидазолама [14], местных анестетиков, применяемых при проведении регионарной анестезии [3], катехоламинов [20].

Повышение активности t-PA и содержания sICAM-1, наиболее выраженное у детей 1-й группы, а также сопряжённость продукции ИЛ-8 и активности t-PA у обследованных нами детей указывают на развивающуюся у них активацию эндотелия и подтверждают роль ИЛ-8 как фактора эндотелиального повреждения [4], проявляющегося развитием синдрома капиллярной утечки и гемостазиологических нарушений [19]. А наличие тесной корреляционной связи между содержанием ИЛ-8, sICAM-1, t-PA и воспалительным повреждением плодовой части плаценты (фуникулит и/или васкулит сосудов пуповины) подтверждает роль восходящей материнской инфекции в детерминации системного воспаления в организме плода. Известно, что цитокины обладают слабой способностью проникать через плацентарный барьер [6], и основным их продуцентом у плода является фетальная моноцитарно-макрофагальная система, стимуляция которой происходит под воздействием трансплацентарно или гематогенно диссеминируемого липополисахарида. Возникающая в результате гиперцитокинемия и активация эндотелия плода являются ведущими факторами полиорганного повреждения при FIRS, определяя как течение раннего неонатального периода, так и формирование отдалённых последствий.

Выявленное нами в наиболее тяжёлой 1-й группе новорождённых повышение к моменту выписки содержания sICAM-1 на фоне существенного снижения содержания ИЛ-8 свидетельствует о нарастающей активации эндотелия, так как в физиологических условиях эндотелиальная клетка не экспрессирует на своей поверхности ICAM-1. Возможно, это предопределяет у младенцев, перенесших FIRS, развитие атопических заболеваний, системного васкулита и бронхообструктивной патологии, а также может служить основанием к проведению превентивных мероприятий, направленных на подавление адгезии лейкоцитов к эндотелию. В частности, способностью подавлять экспрессию адгезивных молекул на эндотелии сосудов обладает холестерол [13] и липопротеины высокой плотности [28], что позволяет предполагать протективную роль обога-

щённого данными компонентами питания у таких детей.

Определённый интерес заслуживает обсуждение динамики содержания ИЛ-17 в крови у обследованных нами новорождённых. ИЛ-17 синтезируется Т-хелперами-17, которые отличаются от ранее описанных популяций Т-хелперов-1 и Т-хелперов-2 и ответственны за развитие аутоиммунных нарушений, таких как рассеянный склероз, псориаз, артрит, язвенный энтероколит [7, 27]. Сопряжённость повышенной продукции ИЛ-17 у новорождённых со случаями выявления фуникулита, более высокое его содержание у умерших детей 1-й группы по сравнению со здоровыми детьми, а также возрастание в динамике у новорождённых 1-й группы может быть дополнительным фактором активации иммунной системы новорождённого, обуславливающим формирование отдалённых аутоиммунных нарушений. Определённую роль в этом может играть и динамика содержания ИЛ-10 – цитокина, синтезируемого Т-хелперами-2, ответственными преимущественно за гуморальный иммунитет [11]. Нами обнаружено 10-кратное увеличение в динамике его содержания в крови умерших детей, а также трёхкратное преобладание к моменту выписки у новорождённых с осложнённым течением раннего неонатального периода по сравнению со здоровыми детьми.

По мнению ряда авторов, причиной прогрессирующего системного воспалительного ответа, в том числе FIRS, является несбалансированность провоспалительного и противовоспалительного ответов [25]. Действительно, у обследованных нами детей продукция ИЛ-10 возрастала только в 2-3 раза по сравнению со здоровыми, в то время как продукция ИЛ-8 была повышена в 5-7 раз. Однако корреляция между уровнем ИЛ-10 и случаями респираторной и энтеральной недостаточности и 10-кратное повышение ИЛ-10 в динамике у умерших новорождённых позволяет относиться к данному цитокину, как к одному из интегральных показателей, определяющих тяжесть состояния новорождённых.

Известно, что ИЛ-10 синтезируется Т-хелперами 2 типа, ответственными за гуморальный иммунитет, а также за активацию эндотелия и рекруитмент эозинофилов, что, в частности, проявляется воспалением слизистой дыхательных путей. Наряду с этим показано, что ИЛ-10 в присутствии липополисахарида на 300% увеличивает продукцию ИЛ-8 [11], чем, возможно, и объясняются полученные нами данные о наличии тесной корреляции между содержанием ИЛ-8 и ИЛ-10 в крови обследованных новорождённых. На это указывает и тот факт, что из всех изученных медиаторов воспаления только содержание

ИЛ-8 и ИЛ-10 тесно коррелировало с тяжестью состояния пациента у новорождённых с FIRS, который диагностировали на основании повышения ИЛ-8 > 70 пг/мл и/или обнаружения фуникулита при гистологическом исследовании плаценты.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что тяжесть состояния новорождённых детей из группы риска по реализации внутриутробной инфекции определяется степенью выраженности фетального воспалительного ответа, и в большей степени содержанием в крови новорождённых провоспалительного цитокина ИЛ-8 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. При этом новорождённые с внутриутробным инфицированием, потребовавшие в раннем неонатальном периоде проведения интенсивной терапии, могут быть предрасположены к хронизации воспалительного процесса и развитию аутоиммунных заболеваний. Это определяет необходимость разработки дальнейших мероприятий, направленных на иммунологическую реабилитацию таких детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 448 с.
2. Гриноу А., Осборн Дж., Сазерленд Ш. Врождённые, перинатальные и неонатальные инфекции. – М.: Медицина, 2000. – 288 с.
3. Любошевский П.А., Овечкин А.М., Забусов А.В. Влияние нейроаксиальной анестезии на эндокринно-метаболический и воспалительный ответы при абдоминальных операциях // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2010. – Т 4, № 1. – С. 13–17.
4. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 184.
5. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологический сопоставлений). Практич. руководство. – СПб.: Элби СПб. – 2002. – С. 352.
6. Aaltonen R., Heikkinen T., Hakala K. et al. Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 106. – P. 802–807.
7. Annunziato F., Cosmi L., Santarlasci V. et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells // J. Exp. Med. – 2007. – Vol. 204. – P. 1849–1861.
8. Arai H., Matsuda T., Goto R. et al. Increased numbers of macrophages in tracheal aspirates in premature infants with funisitis // Pediatr. Int. – 2008. – Vol. 50. – N 2. – P. 184–188.
9. Bashiri A., Burstein E., Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review // J. Perinat. Med. – 2006. – Vol. 34. – P. 5–12.
10. Beloosesky R., Gayle D.A., Ross M. G. Maternal N-acetylcysteine suppresses fetal inflammatory cytokine responses to maternal lipopolysaccharide // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 195. – P. 1053–1057.
11. Debeaux A.C., Maingay J.P., Ross J.A. et al. Interleukin-4 and interleukin-10 increase endotoxin-stimulated human umbilical vein endothelial cell interleukin-8 release // J. Interferon Cytokine Res. – 1995. – Vol. 15. – P. 441–445.
12. Deschamps A.M., Spinal F.G. Pathways of matrix metalloproteinase induction in heart failure: bioactive molecules and transcriptional regulation // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 69. – P. 666–676.
13. Fleisher L.N., Tall A.R., Witte L.D. et al. Stimulation of arterial endothelial cell prostacycline synthesis by high density lipoproteins // J. Biol. Chem. – 1982. – Vol. 257. – P. 6653–6655.
14. Ghorri K., O'Driscoll, G. Shorten. The effect of midazolam on neutrophil mitogen-activated protein kinase // Eur. J. Anaesthesiol. – 2010. – Vol. 27. – P. 562–565.
15. Gomez R., Chezzi F., Romero R. et al. // Two thirds of human fetuses with microbial invasion of the amniotic cavity have a detectable systemic cytokine response before birth // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 176. – P. 514.
16. Haque K.N. Definitions of blood stream infection in the newborn // Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 6 (Suppl.). – P. 545–549.
17. Hansen-Pupp, Hallin A., Hellstroem-Westas L. et al. Inflammation at birth is associated with subnormal development in very preterm infants // Pediatr. Res. – 2008. – Vol. 64. – P. 183–188.
18. Karrow N.A. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system during inflammation and altered programming of the neuroendocrine-immune axis during fetal and neonatal development: Lessons learned from the model inflammatory stimulus, lipopolysaccharide // Brain, behavior, and Immunity. – 2006. – Vol. 20. – P. 144–158.
19. Krishnaswamy G., Kelley J., Yerra L. et al. Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease // Journal of interferon and cytokine research. – 1999. – Vol. 19. – P. 91–104.
20. Leposavic G., Pilipovic I., Radojevic K. et al. Catecholamines as immunomodulators: a role for adrenoceptor-mediated mechanism in fine tuning of T-cell development // Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. – 2008. – Vol. 144. – P. 1–12.
21. Mittendorf R., Montag A.G., MacMillan W. et al. Components of the systemic fetal inflammatory response syndrome as predictors of impaired neurologic outcomes in children // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 188. – P. 1438–1446.
22. Naccasha N., Hinson R., Montag A. et al. Association between funicitis and elevated interleukin-6 in cord blood // Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 97. – P. 220–224.
23. Overbach A.M., Daniel S.J., Cassady G. The value of umbilical cord histology in the management of potential perinatal infection // J. Pediatr. – 1970. – Vol. 76. – P. 22–31.
24. Pacora P., Chaiworapongsa T., Maymon E. et al. Funicitis and chorionic vasculitis: the histological coun-

- terpart of the fetal inflammatory response syndrome. // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2002. – Vol. 11. – P. 18–25.
25. *Schulz C., Temming P., Bucsky P. et al.* Immature anti-inflammatory response in neonates // Clin. Exp. Immunol. – 2004. – Vol. 135. – P. 130–136.
26. *Torrance H.L., Krediet T.G., Vreman H. J. et al.* Oxidative stress and proinflammatory cytokine levels are increased in premature neonates of preeclamptic mothers with HELLP syndrome // Neonatology. – 2008. – Vol. 94. – P. 1138–1142.
27. *Wilson N.J., Boniface J.R., Chan B.S. et al.* Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells // Nat. Immunol. – 2007. – Vol. 8. – P. 950–937.
28. *Yan J.J., Jung J.S., Lee J.E. et al.* Therapeutic effects of lysophosphatidilcholine in experimental sepsis // Nat. Med. – 2004. – Vol. 10. – P. 161–167.