

ВЛИЯНИЕ ФЕТАЛЬНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА НА ПОСТНАТАЛЬНУЮ АДАПТАЦИЮ НОВОРОЖДЁННЫХ

В.А. Сергеева¹, Н.Н. Шабалов², Ю.С. Александрович³, С.Н. Нестеренко⁴

¹Курский государственный медицинский университет

²Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова

³Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

⁴Областная клиническая больница №1 г. Курска

Синдром фетального воспалительного ответа сопряжён с инфекционно-воспалительными изменениями в плаценте, степень выраженности которых определяет характер течения периода новорождённости. В статье показана роль инфекционно-воспалительного поражения плодовой части плаценты в развитии системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции и нейро-эндокринно-иммунного дисбаланса в организме новорождённого. Полученные данные позволяют сделать заключение об их важной патогенетической роли в манифестации клинических проявлений инфекционного процесса в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: синдром фетального воспалительного ответа, эндотелиальная дисфункция, интерлейкин-8, sICAM-1, sE-селектин, С-реактивный белок, тиреотропный гормон, хориоамнионит, фуникулит.

В последние годы в отечественной медицинской литературе [1], посвящённой вопросам перинатологии и педиатрии, активно обсуждается вопрос правомочности постановки диагноза внутриутробного инфицирования, так как далеко не у всех новорождённых оно реализуется в клинически выраженный инфекционно-воспалительный процесс, требующий проведения специфической антибактериальной и противовирусной терапии. Большое разнообразие бактерий, вирусов и простейших, которые могут инфицировать плод, а также необходимость применения разных способов их диагностики затрудняет верификацию возбудителя, особенно у новорождённых детей высокой степени риска. Ситуация усугубляется низкой детекционной способностью современных методов бактериологического исследования, что не позволяет обеспечить своевременную и качественную диагностику возбудителя внутриматочной инфекции при исследовании амниотической жидкости [2]. Существуют данные о том, что 99% микроорганизмов не поддаются культивированию *in vitro* [3], а бактериологические методы исследования позволяют верифицировать возбудитель лишь в 40% случаев его обнаружения методом полимеразной цепной реакции [4].

В ряде исследований было показано, что наличие внутриматочной инфекции во время беременности, независимо от наличия клинических проявлений инфекции в неонатальном периоде, сопряжено с высоким риском развития у детей таких отдалённых последствий как церебральный паралич, шизофрения [5], экссудативный средний отит [6] и нейро-эндокринно-иммунный дисбаланс [7]. В этой связи определённый интерес представляет рассмотрение проблемы внутриутробного инфицирования с позиции синдрома фетального воспалительного ответа (Fetal inflammatory response syndrome, FIRS).

Известно, что восходящая урогенитальная инфекция является одним из наиболее значимых путей инфицирования плода [8]. Она приводит к плацентарному воспалению, в котором принято выделять материнский и фетальный воспалительный ответ. Вслед за хориоамнионитом, являющимся материнским воспалительным ответом по своему происхождению [9], происходит микробная инвазия полости амниона, при этом экспозиция липополисахарида клеточной стенки бактерий в амниотической жидкости инициирует продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 альфа, ИЛ-6 и ИЛ-8 [10] и способствует привлечению нейтрофилов, имеющих преимущественно фетальное происхождение. Это подтверждается обнаружением в них Y хромосомы в случае беременности плодом мужского пола [11]. Микробы, находящиеся в полости амниона, могут проникать к плоду через респираторный тракт [12], кожу [13], ЖКТ [14], ухо [15], вызывая локальный воспалительный ответ в месте проникновения. По мере прогрессирования внутриамниотического воспаления иммунные клетки инфильтрируют пупочный канатик, приводя к развитию фуникулита [16] и васкулита пупочных сосудов

и сосудов хориона [17], которые рассматриваются уже как гистологические маркеры FIRS. Воспалительная инфильтрация стенки сосудов пуповины сопровождается активацией эндотелия, следствием которой является стимуляция продукции провоспалительных цитокинов, экспрессия молекул клеточной адгезии, коагуляционные нарушения, которые по мере прогрессирования приводят к системной активации эндотелия и воспаления в организме плода, и тракуются как FIRS.

Учитывая небольшое количество отечественных работ, посвящённых изучению FIRS, нами была поставлена задача, используя в качестве маркера FIRS фуникулит и васкулит пупочных сосудов [18], установить частоту встречаемости FIRS у детей из группы риска по развитию внутриутробной инфекции и сопоставить полученные данные с частотой выявления у них клинически выраженного инфекционного процесса. Целью нашего исследования явилось изучение показателей системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции у новорождённых в зависимости от степени воспалительного поражения плаценты.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе областного патолого-анатомического бюро, областного перинатального центра, городского родильного дома №4, детской городской больницы №2 г. Курска в два этапа. На первом этапе (2007 г.) методом случайной выборки отобрана и подвергнута ретроспективной оценке следующая медицинская документация: 128 историй родов и 128 историй развития новорождённых, 50 историй болезни детей, госпитализированных в отделение патологии новорождённых, 52 амбулаторные карты детей. При этом оценивались данные акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и родов, результаты гистологического исследования плаценты, клинические данные о состоянии новорождённых в раннем неонатальном периоде, а в случае перевода в отделение патологии новорождённых - в течение всего периода новорождённости. На амбулаторном этапе оценивалась частота развития ОРВИ у детей на первом году жизни.

При гистологическом исследовании плаценты хориоамнионит диагностировали при наличии нейтрофильной инфильтрации экстраплацентарных мембран и хориона, а фуникулит - при инфильтрации нейтрофилами стенки сосудов пупочного канатика или вартониева студня [19].

На втором этапе (2008-2009 гг.) проведено клиническое наблюдение за 44 новорождёнными детьми. После получения информированного согласия родителей в исследование включались новорождённые от вагинальных или оперативных родов со сроком гестации более 32 недель и весом более 1000 г.: (1) от матерей с доказанной инфекцией; (2) с высоким риском FIRS: преждевременным разрывом околоплодных мембран, длительным (более 18 часов) безводным промежутком, лихорадкой матери в родах; (3) с врождённой пневмонией и синдромом дыхательных расстройств (СДР), (4) с симптомами системного воспалительного ответа (ССВО). Для постановки диагноза ССВО, согласно рекомендаций Международной консенсусной конференции по педиатрическому сепсису (2005) [20], необходимо было наличие двух из следующих критериев: 1) температура $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36,0^{\circ}\text{C}$; 2) число сердечных сокращений >180 или <100 в минуту; 3) тахипноэ >50 в минуту; 4) лейкоцитоз $>34 \times 10^9$ в л или соотношение ранних форм нейтрофилов к сегментоядерным (нейтрофильный индекс) $>0,2$.

В исследование не включались дети с тяжёлой интранатальной асфиксией, синдромом аспирации мекония, гемолитической болезнью новорождённых, генетическими аномалиями и дети от матерей с сахарным диабетом.

Обследованные новорождённые стратифицированы в группы в зависимости от наличия и характера воспалительных изменений при гистологическом исследовании последа. Новорождённые с признаками фуникулита и/или васкулита пупочных сосудов составили 1-ю группу (n=10) (во всех случаях при этом обнаруживались и гистологические признаки хориоамнионита). Новорождённые с гистологическими признаками изолированного поражения материнской части плаценты в виде хориоамнионита составили 2-ю группу (n=12). В 3-ю группу (n=22) вошли новорождённые, матери которых имели зрелую плаценту без признаков воспаления.

С целью определения характера внутриутробного инфицирования производилось бактериологическое исследование крови, мочи, стула и, в случае проведения искусственной вентиляции лёгких, аспирата из трахеи, с целью выявления вируса простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ) и токсоплазмы проводилось исследование крови новорождённых методом ПЦР.

Забор венозной крови для определения содержания интерлейкина-8 (ИЛ-8), С-реактивного белка (СРБ), растворимой формы Е-селектина (sE-селектин) и молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) производился в 1-е сутки жизни ребёнка и при выписке из стационара. После центрифугирования крови в течение 15 мин сыворотка немедленно замораживалась и хранилась при температуре -20°C до проведения исследования, которое осуществлялось методом иммуноферментного анализа с

использованием тест-систем Bender MedSystem (Австрия) для СРБ, sE-селектина, sICAM-1; BIO-SOURCE (США) для ИЛ-8. Уровень чувствительности тест-систем для определения СРБ, ИЛ-8, sE-селектина and sICAM-1 составил 3 нг/мл, 5 пг/мл, 0,5 нг/мл, 3,3 нг/мл соответственно. Также анализировали содержание ТТГ и альфа-17-ОН-прогестерона по результатам определения данных гормонов в рамках неонатального скрининга на гипотиреоз и адреногенитальный синдром.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы 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 и их обсуждение

1-й этап исследования. С целью получения сведений о частоте встречаемости фуникулита и хориоамнионита в общей популяции проанализированы данные результатов гистологического исследования всех плацент ($n=4982$), обследованных в 2006 г. в патологоанатомическом бюро г. Курска и установлено, что фуникулит обнаружен в 2,9% случаев, а изолированный хориоамнионит – в 16% исследований. При изучении отобранной для исследования медицинской документации установлено, что частота фуникулита, как гистологического маркера FIRS, существенно возрастала в случае осложнённого течения раннего неонатального периода или неблагоприятного исхода. Так, по сравнению с данными в общей популяции новорождённых, частота обнаружения фуникулита у детей, потребовавших проведения интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде ($n=50$), возрастала в 5 раз (до 14%), а изолированного хориоамнионита - в 1.5 раза (до 25%). Частота встречаемости фуникулита среди умерших в 1-7 сутки детей была примерно в 10 раз выше (30%), в то время как частота изолированного хориоамнионита возрастала всего в 2 раза (30%). Примерно такой же была частота встречаемости фуникулита (26%) и изолированного хориоамнионита (26%) среди мертворождённых ($n=10$).

Установлено, что частота госпитализации в отделение патологии новорождённых в группе детей с фуникулитом была выше (23%), чем в группе детей с хориоамнионитом (7,5%). Среди госпитализированных новорождённых частота встречаемости фуникулита была в 3.3 раза выше (9,8%) чем в общей популяции новорождённых. При этом частота встречаемости изолированного хориоамнионита также увеличилась, но только в 1.8 раза (28%). Среди госпитализированных детей частота встречаемости фуникулита и хориоамнионита среди недоношенных ($n=142$) детей по сравнению с доношенными детьми ($n=214$) была выше в 2.4 раза и 1.5 раза соответственно. В группе недоношенных детей фуникулит установлен в 14.7% случаев, хориоамнионит - в 35.5% , а в группе доношенных детей – в 6% и 23.3% случаев соответственно.

Установлено статистически значимое снижение коэффициента плод/плацента в группе детей с фуникулитом по сравнению с новорождёнными с хориоамнионитом (5.0 ± 0.9 и 6.5 ± 1.4 $p=0.04$) и новорождёнными без воспалительных изменений в плаценте (5.0 ± 0.9 и 5.9 ± 1.3 , $p=0.02$). Данная зависимость является, по всей видимости, отражением хронической плацентарной недостаточности, наиболее выраженной при экссудативном фуникулите [21]. В группе детей с фуникулитом чаще встречалась инфекция мочевыделительной системы, чем у новорождённых без воспалительных изменений в плаценте ($p=0.06$), им требовалось назначение более длительной антибактериальной терапии по сравнению с новорождёнными с хориоамнионитом ($p=0.04$) и новорождёнными с отсутствием воспалительных изменений в плаценте ($p=0.04$).

При анализе частоты встречаемости ОРВИ на 1-м году жизни, оказалось, что у детей, антенатальный период развития которых протекал на фоне фуникулита, наблюдалось большее количество эпизодов ОРВИ чем у детей, в плаценте матерей которых не обнаружено воспалительных изменений (3.4 ± 1.6 и 1.9 ± 1.1 , $p=0.03$).

2-й этап исследования. Данные клинического обследования новорождённых представлены в табл. 1.

Таблица 1

Антропометрические и клинические данные новорождённых, включённых в исследование

	1-я группа ($n=10$)	2-я группа ($n=12$)	3-я группа ($n=22$)
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Мальчики, n (%)	6 (67%)	3 (23%)	15 (56%)
Срок гестации, нед	32.3±2 ^{1,2}	35.9±2.7	37.1±3.1
Вес, г	1979±484 ²	2533±793	2822±827
Рост, см	44.7±3.9 ²	46.3±4.9	49.6±5.1
ЗВУР, n (%)	3 (33.3%)	6 (46.1%)	4 (18.8%)
Оценка по Апгар на 1 мин	4.5±2.1 ²	5.9±1.9	6.6±1.1
Оценка по Апгар на 5 мин	6.6±1.2 ²	6.8±1.6	7.6±0.9
Синдром угнетения ЦНС, n (%)	2 (20%)	6 (50%) ²	3 (14%)
СДР, n (%)	5 (50%)	5 (42%)	8 (36%)
Пневмония, n (%)	4 (40%) ^{1,2}	1 (8%)	1 (5%)
Кислородная зависимость с рождения, n (%)	7 (70%)	8 (67%)	9 (41%)
Искусственная вентиляция лёгких, n (%)	5 (50%)	5 (42%)	5 (23%)
Нарушение микроциркуляции, n (%)	3 (30%)	6 (50%)	4 (18%)
Отёчный синдром, n (%)	2 (20%)	7 (58%)	6 (27%)
Артериальная гипотензия, n (%)	2 (20%)	6 (50%) ²	2 (9%)
Пищевая интолерантность, n (%)	6 (60%) ²	7 (58%) ²	5 (23%)
Геморрагический синдром, n (%)	0	2 (17%)	1 (5%)
Гипертермия, n (%)	1 (10%)	1 (8%)	2 (9%)

¹Различия статистически значимы при сравнении с 2-й группой

²Различия статистически значимы при сравнении с 3-й группой

Установлено, что дети 1-й группы отличались меньшим сроком гестации по сравнению с детьми как 3-й группы ($p=0.005$), так и 2-й группы ($p=0.006$), что соответствует данным Уооп с соавт. (2000) о более высокой частоте встречаемости фуникулита у детей с меньшим гестационным возрастом. Различий в паритете и частоте прерывания беременности, преждевременного отхождения околоплодных вод, продолжительности безводного периода и частоте оперативного родоразрешения не обнаружено.

Проанализировано состояние новорождённых в 1-е сутки жизни и частота клинических проявлений инфекционного процесса в зависимости от гистологического строения плацент их матерей. Установлено, что у новорождённых 1-й группы, по сравнению с новорождёнными 3-й группы, чаще наблюдалась пищевая интолерантность ($p=0.022$), рентгенологически подтверждённая пневмония ($p=0.007$), кислородная зависимость с момента рождения ($p=0.047$), они нуждались в большем числе курсов антибактериальной терапии (6.0 ± 3.8 и 4.0 ± 1.5 , $p=0.021$), а в общем анализе крови отмечалось более высокое процентное содержание моноцитов (11.1 ± 1.4 и 6.3 ± 4.0 , $p=0.03$). У новорождённых 2-й группы по сравнению с новорождёнными 3-й группы более часто наблюдалось угнетение ЦНС ($p=0.028$), артериальная гипотензия ($p=0.013$) и пищевая интолерантность ($p=0.046$). Преобладание новорождённых с пневмонией ($p=0.048$) и более высокое содержание моноцитов в крови (11.1 ± 1.4 и 7.2 ± 3.6 , $p=0.014$) наблюдалось у новорождённых 1-й группы и по сравнению с новорождёнными 2-й группы. Это соответствует данным Глуховец Б.И. с соавт., полученным при проведении морфологического исследования лёгких поздних самопроизвольных выкидышей, о наличии выраженной корреляционной зависимости между врождённой пневмонией и экссудативным фуникулитом [19], что объясняется преимущественно восходящим бактериальным инфицированием плода, характерном для фуникулита.

Таким образом, группа детей с изолированным хориоамнионитом отличалась от группы детей с нормальным строением плаценты большей частотой встречаемости осложнённого течения раннего неонатального периода ($p=0.038$). При этом манифестация клинических проявлений патологических процессов у 80% новорожденных 1-й группы, 83% новорождённых 2-й группы и 72% новорождённых 3-й группы наблюдалась в 1-е сутки жизни. Выявлена тенденция к большей частоте возникновения раннего неонатального сепсиса у новорождённых с фуникулитом ($p=0.06$) и изолированным хориоамнионитом ($p=0.06$) по сравнению с новорождёнными от матерей без признаков плацентарного воспаления.

Результаты бактериологического исследования биологического материала (кровь, моча, стул, аспират из трахеи) были положительными в 40% случаев в 1-й группе, в 15% во 2-й группе и в 9% в 3-й группе (табл. 3). Между пациентами 1-й и 3-й группы установлены статистически значимые отличия по этому показателю ($p=0.011$). Среди вирифицированных микроорганизмов лидировали *Streptococcus epidermalis* (50%), *Escherichia coli* (18%), *Staphylococcus aureus* (9%). У всех новорождённых результаты обследования на ВПГ, ЦМВ и токсоплазму оказались отрицательными.

У новорождённых с фуникулитом, по сравнению с новорождёнными без признаков плацентарного воспаления, нами выявлено существенное преобладание содержания в пуповинной крови ИЛ-8 (табл. 2).

Таблица 2

Содержание в венозной крови исследуемых медиаторов воспаления в первые сутки жизни новорождённых (Me, 25 и 75 перцентили)

	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=12)	3-я группа (n=22)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
ИЛ-8, пг/мл	384 [175-517]	63 [62-253]	82 [39-194]	0.086	0.029*	0.740
СРБ, нг/мл	1920 [1202-2286]	76 [29-1390]	233 [5-1492]	0.043*	0.153	0.426
sICAM-1, нг/мл	37.2 [27.4-44.6]	30.9 [20.1-34.9]	22.1 [15.9-27.3]	0.979	0.012*	0.099
sE-селектин, нг/мл	171 [128-224]	189 [129-280]	215 [125-292]	0.563	0.541	0.855

* Статистически значимые различия ($p < 0.05$)

Наряду с этим обнаружена тенденция к увеличению содержания ИЛ-8 у новорождённых с фуникулитом по сравнению с новорождёнными с изолированным хориоамнионитом ($p=0.086$). Различий в содержании исследуемых медиаторов у детей с изолированным хориоамнионитом и у детей без признаков воспаления в последе не выявлено.

Известно, что ИЛ-8 относится к провоспалительным цитокинам с выраженными хемотактирующими свойствами и является мощным индуктором воспалительной реакции, вызывая миграцию нейтрофилов в очаг проникновения патогена и генерируя активные формы кислорода, что увеличивает сосудистую проницаемость и усиливает адгезивные свойства нейтрофилов по отношению к эндотелию. Нами установлена корреляционная зависимость между случаями выявления фуникулита и уровнем ИЛ-8 ($r=0.49$, $p=0.001$) при отсутствии корреляции его содержания со случаями выявления изолированного хориоамнионита ($r=0.335$, $p=0.09$), что подтверждает диагностическую значимость фуникулита и васкулита сосудов пуповины в выявлении FIRS и позволяет относиться к ним как к критериям необходимости проведения патогенетической терапии, направленной на профилактику реализации или ликвидацию уже начавшегося инфекционно-воспалительного процесса у новорожденных. Это особенно важно, если учесть, что наличие фуникулита в восемь раз увеличивает частоту выявления у новорождённых бактериологически подтверждённого сепсиса.

Результаты проведенных в последнее время исследований позволяют расценивать фуникулит и васкулит пупочных сосудов как входные ворота для системной воспалительной активации эндотелия плода [25]. Подтверждением этому служат полученные нами данные о более высоком содержании sICAM-1 у новорождённых 1-й группы по сравнению с детьми 3-й группы (табл. 2), а также наличие выраженной корреляционной зависимости между случаями выявления фуникулита и уровнем sICAM-1 ($r=0.51$, $p=0.003$) при отсутствии корреляции его содержания со случаями выявления изолированного хориоамнионита ($r=0.33$, $p=0.08$).

Следует отметить, что нам не удалось установить межгрупповые отличия в содержании sE-селектина, а также корреляционную зависимость его уровня со случаями выявления фуникулита, в том числе только у недоношенных детей, что может быть объяснено коротким периодом регуляции его экспрессии на поверхности эндотелия.

Согласно данным К. Наке (2004) повышение уровня ИЛ-8 более 70 пг/мл может служить одним из критериев FIRS. Данный признак наблюдался у 100% обследованных новорождённых 1-й группы, встречаясь чаще, чем у детей 2-й группы (42%, $p=0.011$) и 3-й группы (68%, $p=0.058$), что подтверждает диагностическую ценность воспалительных изменений пупочного канатика в плане выявления FIRS. Однако, несмотря на выявленные различия, большая частота выявления случаев повышения уровня ИЛ-8 выше диагностического для FIRS уровня у новорождённых 2-й и 3-й групп может свидетельствовать о возможности развития FIRS у плодов без воспалительного повреждения пупочного канатика.

С целью выявления диагностической значимости высокого уровня ИЛ-8 у новорождённых с отсутствием материнского воспалительного ответа мы провели сравнение частоты встречаемости клинических признаков инфекционного процесса у новорождённых 3-й группы в зависимости от уровня ИЛ-8 выше и ниже 70 пг/мл и сравнили их с частотой встречаемости данных симптомов у новорождённых с FIRS (1-я группа). Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Частота выявления клинических симптомов инфекционного процесса у новорождённых 1-й и 3-й групп (процент детей с данными симптомами от общего числа детей в группе).

	1-я группа (n=10)	3-я группа (n=22)		P ₁ *	P ₂ **
		ИЛ-8 <70 пг/мл	ИЛ-8 >70 пг/мл		
Респираторные нарушения	90	14	80	NS	0.004
Респираторная поддержка	50	14	53	NS	NS
Кишечная недостаточность	60	14	27	NS	NS
Конъюнктивит	20	0	20	NS	NS
Положительный посев крови	10	0	7	NS	NS
Положительные бак. посевы (моча, кал, аспират из трахеи)	40	14	14	NS	NS

*P₁ – значение p при сравнении новорождённых 3-й группы с уровнем ИЛ-8 > 70 пг/мл и новорождённых 1-й группы

**P₂ – значение p при сравнении новорождённых 3-й группы

Оказалось, что среди детей 3-й группы с уровнем ИЛ-8 <70 пг/мл не было недоношенных детей, не наблюдалось случаев выявления пневмонии, конъюнктивита и пиодермии, не получено ни одного положительного посева крови. По сравнению с этой группой частота встречаемости респираторных нарушений у детей с содержанием ИЛ-8 >70 пг/мл была существенно выше (p=0.004) и сопоставима с аналогичным показателем у детей 1-й группы, а также наблюдалась тенденция к большей потребности в проведении респираторной поддержки (p=0.09) при отсутствии различия в сроке гестации и частоте проведения операции кесарева сечения.

У новорождённых с фуникулитом отмечалось большее содержание в венозной крови СРБ по сравнению с детьми с изолированным хориоамнионитом (табл. 2), что может быть проявлением FIRS, при котором возрастание секреции АКТГ и кортизола приводит к повышению продукции острофазовых белков. В этой связи представляет интерес обнаруженное нами различие в содержании ТТГ у детей с фуникулитом по сравнению с детьми с изолированным хориоамнионитом (0.9 [0.5-1.3] и 2.6 [1.8-3.9] МЕ/л, p=0.003) и без признаков плацентарного воспаления (0.9 [0.5-1.3] и 2.1 [1.6-3.2] МЕ/л, p=0.005). Известно, что ряд провоспалительных медиаторов и продуктов активации макрофагов объединяют под общим названием тканевой кортикотропин-релизинг фактор за их способность стимулировать секрецию кортикотропин-релизинг гормона и аргинин-вазопрессина гипоталамическими нейронами. Действуя в высоких концентрациях или на протяжении длительного времени, они стимулируют секрецию кортизола, который оказывает ингибирующее влияние на продукцию ТТГ. Подтверждением этого служит и обнаруженная нами корреляция содержания 17-ОН-прогестерона, являющегося предшественником кортизола, со случаями выявлением фуникулита (r=0.413, p=0.01) при отсутствии такой корреляции со случаями выявлением хориоамнионита (r=0.286, p=0.187). Следовательно, можно предположить, что для FIRS характерна выраженная стресс-индуцированная активация гипоталамо-питуитарно-надпочечниковой оси, с чем может быть связана острая инволюция тимуса, а также задержка внутриутробного развития плода или его морфо-функциональная незрелость.

При оценке исследуемых показателей на момент выписки (21±7 сутки) обращает на себя внимание схожая динамика у всех новорождённых (табл. 4): происходило снижение ИЛ-8 и повышение sICAM-1. При этом уровень ИЛ-8 у детей всех групп не отличался (рис. 1), а содержание sICAM-1 у пациентов с изолированным хориоамнионитом было выше по сравнению с детьми с фуникулитом (p=0.048) и детьми без признаков воспаления в плаценте (p=0.045) (рис. 2).

Таблица 4

Содержание в венозной крови исследуемых медиаторов воспаления к концу неонатального периода новорождённых (Me, 25 и 75 перцентили)

	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=12)	3-я группа (n=22)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
ИЛ-8, пг/мл	63 [48-113]	56 [42-173]	41 [34-74]	0.949	0.252	0.567
СРБ, нг/мл	162 [89-1034]	308 [152-1527]	1141 [339-1681]	0.462	0.28	0.537
sICAM-1, нг/мл	55 [44-66]	93 [73-110]	37 [28-50]	0.048*	0.118	0.045*
sE-селектин, нг/мл	246 [226-284]	311 [271-438]	220 [168-301]	0.227	0.728	0.165

* Статистически значимые различия ($p < 0.05$)

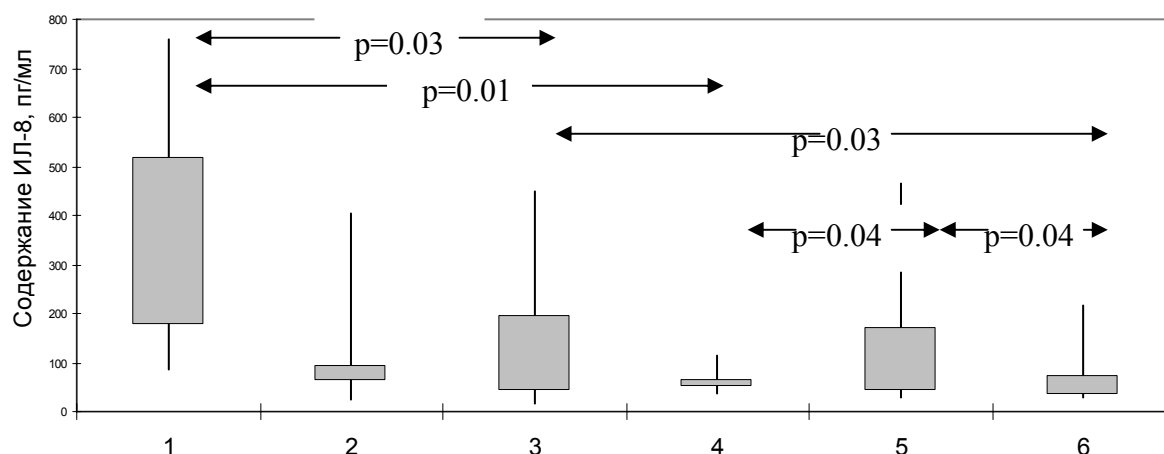


Рис. 1. Содержание ИЛ-8 в венозной крови в первые сутки жизни у новорождённых с фуникулитом (1), изолированным хориоамнионитом (2) и отсутствием воспалительных изменений в плаценте (3) и у новорождённых к моменту выписки с фуникулитом (4), изолированным хориоамнионитом (5) и отсутствием воспалительных изменений в плаценте (6) (максимальное и минимальное значение и межквартильный размах).

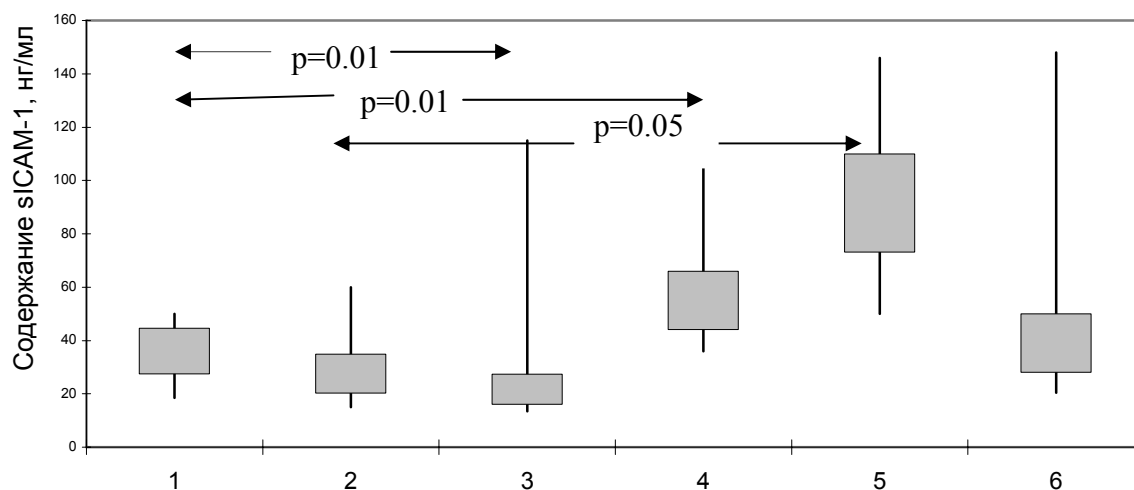


Рис. 2. Содержание sICAM-1 в венозной крови в первые сутки жизни у новорождённых с фуникулитом (1), изолированным хориоамнионитом (2) и отсутствием воспалительных изменений в плаценте (3) и у новорождённых к моменту выписки с фуникулитом (4), изолированным хориоамнионитом (5) и отсутствием воспалительных изменений в плаценте (6) (максимальное и минимальное значение и межквартильный размах).

При объединении новорождённых с фуникулитом и хориоамнионитом в одну группу преобладание содержания в их крови sICAM-1 по сравнению с детьми без воспалительных изменений в последе оказалось статистически более значимым (66.2 [50.5-93.1] и 37.3 [27.5-49.9], $p=0.012$).

Полученные данные могут указывать на то, что у новорождённых с воспалительными изменениями в плаценте к концу неонатального периода, даже в случае благоприятного исхода, сохраняется и возможно нарастает эндотелиальная и нейро-эндокринно-иммунная дисфункция. Это может быть причиной формирования отдалённых последствий, таких как бронхообструктивный синдром и системные воспалительные заболевания. Требуется проведение дальнейших исследований, направленных на изучение необходимости и возможности коррекции эндотелиальной дисфункции и нейро-эндокринно-иммунного дисбаланса у новорождённых и решения вопроса о том, как подобная терапия может повлиять на течение неонатального периода и дальнейшее развитие ребёнка.

Выводы

1. Внутриматочное воспаление, особенно в случае поражения плодовой части плаценты, сопряжено с осложнённым течением раннего неонатального периода, что может быть обусловлено формированием синдрома фетального воспалительного ответа.
2. В случае воспаления плодовой части плаценты у новорождённых чаще диагностируется пневмония и выявляется микрофлора при бактериологическом исследовании крови, мочи, кала и аспирата из трахеи.
3. Отражением синдрома фетального воспалительного ответа и системной активации эндотелия у новорождённых является повышение содержания в венозной крови в 1-е сутки жизни ИЛ-8, СРБ и ICAM-1.
4. Угасание системного воспалительного ответа, проявляющееся существенным снижением в венозной крови новорождённых на момент выписки ИЛ-8, сопровождается увеличением содержания sICAM-1, что может свидетельствовать о сохраняющейся активации эндотелия и служить причиной формирования отдалённых последствий.
5. Воспаление плодовой части плаценты ассоциируется у новорождённых со снижением продукции ТТГ, что может являться отражением нейро-эндокринной дисфункции, возникающей на фоне синдрома фетального воспалительного ответа.

Благодарность. Авторы выражают благодарность врачам Бондареву В.П., Дериглазову А.А., Являнской О.С., Кириченко С.О., Стариченко И.А., Смирновой Т.И., Логиновой Е.С., Клемахиной Л.В., Захаровой Н.В., Чуйковой Е.В. за помощь в сборе материала и подготовке его к исследованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неонатология: Учебное пособие. 4-е изд., испр. и доп. Под ред. Н. П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
2. Lee S.E., Romero R., Jung H., et al. The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with or without microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:294.e1-294.e6.
3. Barns S.M., Fundyga R.E., Jeffries M.W., et al. Remarkable archaeal diversity detected in a Yellowstone National Park hot spring environment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:1609-1613.
4. Yoon B.H., Romero R., Kim M., et al. Clinical implications of detection of *Ureaplasma urealyticum* in the amniotic cavity with the polymerase chain reaction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1130-1137.
5. Yoon B.H., Park C.W., Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG* 2003; 10:124-127.
6. Felice C., Capua B., Constantini D., et al. Recurrent otitis media with effusion in preterm infants with histologic chorioamnionitis – A 3 years infants follow-up study. *Early Human Development* 2008; 84:67-671.
7. 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 inflammogen, lipopolysaccharide. *Brain, behavior, and Immunity* 2006; 20:144-158.
8. Перинатальный инфекции: Практ. пособие/ Под. ред. А.Я. Сенчуева, З.М. Дубоссарской. – М.: МИА, 2005. – с. 10-12.
9. Redline R.W. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11:296-301.
10. Yoon B.H., Romero R., Kim C.J. et al. Amniotic fluid interleukine-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of prenatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:960-970.

11. Sampson J.E., Theve R.P., Blatman R.N. et al. Fetal origin of amniotic fluid polymorphonuclear leukocytes. *Am J Obstet Gynec* 1997; 176:77-81.
12. Watenberg K.L., Demers L.M., Scott S.M. et al. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Paediatrics* 1996; 97: 210-215.
13. Maxwell N.C., Davies P.L., Kotecha S. Antenatal infection and inflammation: what's new? *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19:253-258.
14. Miralles R., Hodge R., McParland P.C., et al. Relationship between antenatal inflammation and antenatal infection identified by detection on microbial genes by polymerase chain reaction. *Pediatr Res* 2005; 57:570-577.
15. Scanlon J. The early detection of neonatal sepsis by examination of liquid obtained from the external ear canal. *J Pediatr* 1971; 79:247-249.
16. Goldenberg R.L., Andrews W.W., Hauth J.C. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev* 2002; 60:S19-S25.
17. Kim C.J., Yoon B.H., Romero R. et al. Umbilical arteriitis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:496-500.
18. 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; 176:514.
19. Salafia C.M., Weigl C., Silberman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1989; 73:383-389.
20. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics". *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (1): 2-8.
21. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002.

THE INFLUENCE OF THE FETAL INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME ON POSTNATAL ADAPTATION OF THE NEWBORNS

V.A.Sergeeva¹, N.P. Shabalov², Y.S. Alexendrovich³, S.N. Nesterenko¹

The fetal inflammatory response syndrome associates with inflammation in placenta which expansion determinates the course of neonatal period. The authors show the role of the inflammation of the fetal part of placenta in the development of systemic fetal inflammatory response syndrome, endothelial activation and neuro-endocrine-immune imbalance. It is possible to conclude that this disorders play important role in manifestation of the clinical symptoms of antenatal infection in the early neonatal period.

Key words: fetal inflammatory response syndrome, endothelial dysfunction, interleukin-8, sICAM-1, sE-selectin, TSH, CRP, chorioamnionitis, funicitis.

Информация об авторе:

Сергеева Вера Алексеевна

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и ФПО КГМУ

Адрес служебный: г. Курск, ул. К. Маркса 3а

Адрес домашний: 305004, г. Курск, ул. Радищева, д.85, кв. 14

Тел. дом. 585540

Тел. раб. 532240, 529909

Тел. моб. 89103157661

E-mail: verasergeeva@mail.ru