

Влияние плацентарного воспаления на развитие эндотелиальной дисфункции у новорожденных детей

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

Impact of placental inflammation on the development of endothelial dysfunction in the newborn

V.A. Sergeeva, N.P. Shabalov, Yu.S. Aleksandrovich, S.N. Nesterenko

Курский государственный медицинский университет; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия; Областная клиническая больница № 1, Курск

Синдром фетального воспалительного ответа сопряжен с инфекционно-воспалительными изменениями в плаценте, степень выраженности которых определяет характер течения периода новорожденности. Показана роль инфекционно-воспалительного поражения плодовой части плаценты в развитии эндотелиальной дисфункции и значение эндокринно-иммунного дисбаланса в организме новорожденного, что определяет осложненное течение неонатального периода.

Ключевые слова: синдром фетального воспалительного ответа (FIRS), эндотелиальная дисфункция, интерлейкин-8, интерлейкин-10, молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), E-селектин, простагландин E₂, C-реактивный белок, тиреотропный гормон.

The fetal inflammatory response syndrome is associated with infection-induced and inflammatory changes in the placenta, the magnitude of which determinates the course of a neonatal period. The paper shows the role of infection-induced and inflammatory lesion of the fetal part of the placenta in the development of endothelial dysfunction and the implication of endocrine-immune imbalance in neonates, which is responsible for neonatal complications.

Key words: fetal inflammatory response syndrome, endothelial dysfunction, interleukin-8, interleukin-10, intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, prostaglandin E₂, C-reactive protein, thyroid-stimulating hormone.

В последние годы все больший интерес вызывает изучение функции эндотелиоцитов и эндотелия при различных заболеваниях и патологических процессах, поскольку доказано, что эндотелий — это не просто механический барьер между кровью и другими тканями организма, а многофункциональная структура, без которой невозможно функционирование организма человека. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции подтверждено у новорожденных с сепсисом и полиорганной недоста-

точностью [1], постгипоксическими нарушениями сердечной сосудистой системы [2], респираторным дистресс-синдромом [3], а также внутриутробным инфицированием [4, 5]. Последнее является особенно актуальным в силу большого разнообразия возбудителей инфекционных заболеваний неонатального периода и возникающих трудностей при их диагностике. Активацию эндотелия в организме плода при внутриутробном инфицировании связывают с развитием синдрома системного фетального воспалительного ответа, который возникает при проникновении в организм плода из полости амниона микроорганизмов или их эндотоксинов, а также при инфильтрации пупочного канатика иммунными клетками, что приводит к развитию фуникулита и прогрессированию внутриамниотического воспаления [6, 7].

Впервые термин «синдром фетального воспалительного ответа» (fetal inflammatory response syndrome, FIRS) был введен в 1997 г. R. Gomez и соавт., которые под этим термином обозначали латентно протекающее состояние с незначительными клиническими проявлениями, характеризующееся активацией фетальной иммунной системы и приводящее в ряде случаев к преждевременным родам и к формированию

© Коллектив авторов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 6:13–19

Адрес для корреспонденции: Сергеева Вера Алексеевна — к.м.н., асс.

каф. анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Курского государственного медицинского университета

305041 Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Шабалов Николай Павлович — д.м.н., проф. каф. педиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Александрович Юрий Станиславович — д.м.н., проф. каф. анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургской медицинской педиатрической академии

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Нестеренко Сергей Николаевич — к.м.н., врач-иммунолог Областной клинической больницы № 1

305007 Курск, ул. Сумская, д. 45а

у плода полиорганной недостаточности [7]. Выявляемый при гистологическом исследовании плаценты фуникулит и/или васкулит пупочных сосудов и повышение концентрации интерлейкина-6 в пуповинной крови более 11 нг/мл были отнесены к маркерам синдрома фетального воспалительного ответа [8].

Воспалительная инфильтрация стенки сосудов пуповины сопровождается активацией эндотелия, которая в свою очередь запускает ряд патофизиологических каскадов, увеличивающих концентрацию провоспалительных цитокинов и повышающих активность иммунореактивной системы. Однако по мере прогрессирования патологического процесса гиперергическая реакция иммунной системы сменяется иммунодефицитом, который лежит в основе развития системной дисфункции эндотелия и синдрома системного воспалительного ответа, приводящих к сепсису и неблагоприятному исходу заболевания в целом. Несмотря на чрезвычайную актуальность данной проблемы, имеются лишь немногочисленные работы, посвященные изучению влияния плацентарного воспаления на формирование синдрома системного фетального воспалительного ответа и дисфункции эндотелия у новорожденных, что послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования — выявить влияние внутриутробного инфицирования на развитие синдрома системного фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции у новорожденных на основании изучения особенностей течения раннего неонатального периода.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено на базе Областного перинатального центра, городских родильных домов № 4, 6 и Детской городской больницы № 2 Курска в два этапа. На первом этапе методом случайной выборки была отобрана и ретроспективно оценена медицинская документация, отражающая особенности течения перинатального периода развития новорожденных, в частности, результаты гистологического исследования плаценты, истории родов, развития новорожденных и истории болезни детей, госпитализированных в отделение патологии новорожденных. Анализ течения неонатального периода проводили в зависимости от наличия и степени выраженности воспалительных изменений в плаценте.

На втором этапе проспективно обследовали новорожденных детей, а также изучали содержание маркеров системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции. В исследование были включены 44 новорожденных ребенка от вагинальных или оперативных родов со сроком гестации более 32 нед

и массой более 1000 г, которые в зависимости от наличия гистологических признаков внутриутробного инфицирования плаценты были разделены на три группы: 1-я группа новорожденных с признаками фуникулита/васкулита пупочных сосудов и хориоамнионита ($n=10$); 2-я группа новорожденных с признаками хориоамнионита ($n=12$) и контрольная (3-я) группа — без признаков поражения плаценты ($n=22$).

Критериями включения в основные группы было наличие доказанной инфекции у матери, респираторного дистресса и признаков внутриутробной пневмонии у ребенка, выявление синдрома системного воспалительного ответа в раннем неонатальном периоде, а также наличие любого из факторов высокого риска развития синдрома фетального воспалительного ответа — преждевременный разрыв околоплодных оболочек, длительность безводного периода более 18 ч и лихорадка у матери в родах. Синдром системного воспалительного ответа у новорожденного диагностировали на основании рекомендаций Международной консенсусной конференции по педиатрическому сепсису [9]. В исследование не включали детей с тяжелой интранатальной асфиксией, гемолитической болезнью новорожденных, генетическими аномалиями и детей от матерей с сахарным диабетом.

С целью уточнения этиологии внутриутробной инфекции проводили бактериологическое исследование крови, мочи, стула и аспирата из трахеи в случае проведения искусственной вентиляции легких. Верификацию герпетической, цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекций новорожденных проводили на основании результатов анализа с использованием метода полимеразной цепной реакции.

С целью оценки концентрации маркеров синдрома системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови новорожденных определяли содержание интерлейкина-8, интерлейкина-10, С-реактивного белка, простагландина E_2 , растворимой формы Е-селектина и молекулы межклеточной адгезии-1. Забор венозной крови для исследования медиаторов воспаления производили после получения информированного согласия матери в 1-е сутки жизни ребенка, а в случае госпитализации ребенка на второй этап лечения — при выписке из стационара. После центрифугирования крови в течение 15 мин сыворотку немедленно замораживали и хранили при -20°C .

Исследование концентрации интерлейкинов проводили с использованием тест-систем BIOSOURCE (США), концентрации растворимой формы Е-селектина, молекул межклеточной адгезии-1 и С-реактивного белка — методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Bender MedSystem (Австрия). Содержание простагландина E_2 оценивали с помощью тест-системы «R&D Systems». Уровень чувствительности тест-систем для определения ин-

терлейкина-8, интерлейкина-10, Е-селектина, молекулы межклеточной адгезии-1, С-реактивного белка и простагландина E_2 составил 5, 1 пг/мл, 0,5, 3,3 нг/мл, 3, 10 пг/мл соответственно.

Анализ концентрации тиреотропного гормона и α -17-гидроксипрогестерона проводили в рамках неонатального скрининга на гипотиреоз и адренегенитальный синдром.

Статистический анализ осуществляли с использованием программы Biostat. Поскольку большинство полученных данных не соответствовало закону нормального распределения, все результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Анализ достоверности различий между группами выполняли с использованием методов непараметрической статистики (U-критерий Манна — Уитни, критерий Крускала — Уоллисса). Корреляцию оценивали по результатам коэффициента ранговой корреляции Спирмена. За критический уровень значимости было принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов гистологического исследования последа показал, что у новорожденных ($n=4982$) фуникулит встречается в 2,9% случаев, а изолированный хориоамнионит — в 16% случаев (рис. 1). При наличии фуникулита возрастает число осложнений раннего неонатального периода и неблагоприятного исхода заболевания в целом. Так, частота обнаружения фуникулита у детей, нуждавшихся в проведении интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде ($n=50$), возросла в 5 раз (до 14%)*, а изолированного хориоамнионита — в 1,5 раза (до 25%) по сравнению с пациентами контрольной группы. Следует отметить, что частота встречаемости фуникулита среди новорожденных, умерших в первую неделю жизни ($n=12$), была примерно в 10 раз выше (30%), в то время как частота изолированного хориоамнионита возросла всего в 2 раза (30%). Примерно такой же была частота встречаемости фуникулита (26%) и изолированного хориоамнионита (26%) среди мертворожденных (см. рис. 1).

Установлено, что частота госпитализации в отделение патологии новорожденных в группе детей с фуникулитом была значительно выше (23%), чем в группе детей с хориоамнионитом (7,5%). Среди госпитализированных новорожденных фуникулит встречался в 3,3 раза чаще (9,8%), чем в общей популяции новорожденных, при этом частота встречаемости изолированного хориоамнионита увеличилась только в 1,8 раза (28%).

Особого внимания заслуживают результаты исследования, свидетельствующие о том, что частота

* Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей < 100 .

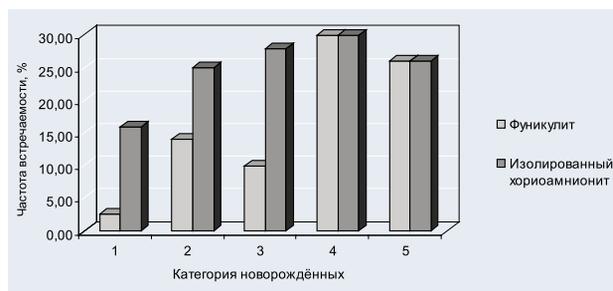


Рис. 1. Частота встречаемости фуникулита и изолированного хориоамнионита при гистологическом исследовании плаценты в зависимости от категории новорожденных.

1 — в популяции в целом ($n=4982$); 2 — новорожденные, нуждавшиеся в проведении интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде ($n=50$); 3 — дети, госпитализированные в отделение патологии новорожденных ($n=78$); 4 — умершие в раннем неонатальном периоде ($n=12$); 5 — мертворожденные ($n=19$).

развития фуникулита и хориоамнионита значительно выше у недоношенных новорожденных. Среди недоношенных детей ($n=33$) фуникулит был выявлен у 14,7%, а среди доношенных ($n=27$) — лишь у 6%. Хориоамнионит среди недоношенных новорожденных был диагностирован у 35,5%, а среди доношенных — у 23,3%.

Установлено статистически значимое снижение коэффициента плод/плацента (отношение массы плода к массе плаценты) в группе детей с фуникулитом по сравнению с новорожденными с хориоамнионитом ($5,0 \pm 0,9$ и $6,5 \pm 1,4$; $p=0,04$) и новорожденными без воспалительных изменений в плаценте ($5,0 \pm 0,9$ и $5,9 \pm 1,3$; $p=0,02$). Выявленная зависимость является, по всей видимости, отражением хронической плацентарной недостаточности, наиболее выраженной при экссудативном фуникулите. В группе детей с фуникулитом чаще встречалась инфекция мочевыделительной системы, чем у новорожденных без воспалительных изменений в плаценте ($p=0,06$), и им требовалось назначение более длительной антибактериальной терапии по сравнению с новорожденными с хориоамнионитом ($p=0,04$) и новорожденными с отсутствием воспалительных изменений в плаценте ($p=0,04$).

При проведении второго этапа исследования было выявлено, что дети 1-й группы отличались меньшим сроком гестации ($p=0,005$), более низкими показателями массы ($p=0,024$) и длины тела ($p=0,031$) при рождении и более низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни ($p=0,018$) по сравнению с новорожденными контрольной группы (табл. 1). Они также имели меньший срок гестации по сравнению с детьми 2-й группы ($p=0,006$). Это подтверждается результатами ранее выполненного исследования, в котором была показана высокая частота встречаемости фуникулита и хориоамнионита у детей с меньшим гестационным возрастом [10].

Таблица 1. Антропометрические и клинические данные новорожденных, участвующих в исследовании

Характеристика	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=12)	3-я группа (n=22)
Мальчики, абс. (%)	6 (67)	3 (23)	15 (56)
Срок гестации, нед	32,3±2*, **	35,9±2,7	37,1±3,1
Масса тела, г	1979±484**	2533±793	2822±827
Длина тела, см	44,7±3,9**	46,3±4,9	49,6±5,1
Задержка внутриутробного развития, абс. (%)	3 (33,3)	6 (46,1)	4 (18,8)
Оценка по шкале Апгар, баллы:			
1-я минута жизни	4,5±2,1**	5,9±1,9	6,6±1,1
5-я минута жизни	6,6±1,2**	6,8±1,6	7,6±0,9
Синдром угнетения ЦНС, абс. (%)	2 (20)	6 (50)**	3 (14)
Синдром дыхательных расстройств, абс. (%)	5 (50)	5 (42)	8 (36)
Пневмония, абс. (%)	4 (40)*, **	1 (8)	1 (5)
Кислородная зависимость с рождения, абс. (%)	7 (70)	8 (67)	9 (41)
Искусственная вентиляция легких, абс. (%)	5 (50)	5 (42)	5 (23)
Нарушение микроциркуляции, абс. (%)	3 (30)	6 (50)	4 (18)
Отечный синдром, абс. (%)	2 (20)	7 (58)	6 (27)
Артериальная гипотензия, абс. (%)	2 (20)	6 (50)**	2 (9)
Пищевая intolerance, абс. (%)	6 (60)**	7 (58)**	5 (23)
Геморрагический синдром, абс. (%)	0	2 (17)	1 (5)
Гипертермия, абс. (%)	1 (10)	1 (8)	2 (9)

Примечание.* — различия статистически значимы по сравнению со 2-й группой; ** — различия статистически значимы по сравнению с 3-й группой.

Кроме существенных различий по антропометрическим показателям, были выявлены особенности течения раннего неонатального периода у детей всех трех групп. В частности, у 5 детей 1-й группы был диагностирован респираторный дистресс-синдром, 3 из 10 детей имели признаки пневмонии, у 1 ребенка развился ранний сепсис и только 1 новорожденный был здоров. Во 2-й группе все дети имели осложненное течение раннего неонатального периода, при этом у 5 из 12 детей развился респираторный дистресс-синдром, у 6 — сепсис и у 1 ребенка — пневмония. В 3-й группе новорожденных нормальное течение раннего неонатального периода наблюдалось у 7 из 22 детей, респираторный дистресс-синдром был диагностирован у 8, ранний сепсис — у 4, пневмония — у 3, конъюнктивит — у 3 и некротический энтероколит — у 3.

Таким образом, в группе детей с изолированным хориоамнионитом в отличие от детей с нормальным строением плаценты отмечалась бóльшая частота встречаемости осложненного течения раннего неонатального периода ($p=0,038$). При этом манифестация клинических проявлений патологических процессов у 80% новорожденных 1-й группы, 83% новорожденных 2-й группы и 72% новорожденных 3-й группы наблюдалась в первые сутки жизни. Кроме этого, вы-

явлена тенденция к большей частоте возникновения раннего неонатального сепсиса у новорожденных с фуникулитом ($p=0,06$) и изолированным хориоамнионитом ($p=0,06$) по сравнению с новорожденными от матерей без признаков плацентарного воспаления.

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза статистически значимых различий в особенностях течения и частоте прерывания беременности, преждевременного отхождения околоплодных вод, продолжительности безводного периода и оперативного родоразрешения у матерей детей 3 групп не выявлено.

При анализе клинического состояния новорожденных в первые сутки жизни и частоты встречаемости органной дисфункции в зависимости от гистологического строения плацент их матерей было установлено, что у детей 1-й группы по сравнению с детьми 3-й группы чаще наблюдалась пищевая intolerance ($p=0,022$), пневмония ($p=0,007$), кислородная зависимость с момента рождения ($p=0,047$), и им требовалось больше курсов антибактериальной терапии ($6,0\pm 3,8$ и $4,0\pm 1,5$; $p=0,021$). Кроме того, в общем анализе крови отмечалось более высокое процентное содержание моноцитов ($11,1\pm 1,4$ и $6,3\pm 4,0$; $p=0,03$).

У новорожденных 2-й группы по сравнению с детьми 3-й группы чаще наблюдалось угнетение

ЦНС ($p=0,028$), артериальная гипотензия ($p=0,013$) и пищевая интолерантность ($p=0,046$). Преобладание новорожденных с пневмонией ($p=0,048$) и более высокое процентное содержание моноцитов в крови ($11,1\pm 1,4$ и $7,2\pm 3,6$; $p=0,014$) отмечалось в 1-й группе по сравнению со 2-й. Это соответствует данным Б.И. Глуховца и соавт. (2002), которые выявили наличие выраженной корреляционной зависимости между врожденной пневмонией и экссудативным фуникулитом, что объясняется преимущественно восходящим бактериальным инфицированием плода, характерным для фуникулита [11].

Результаты бактериологического исследования биологического материала (кровь, моча, кал, 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, причем различия между показателями в 1-й и 3-й группах были статистически значимыми ($p=0,011$), что подтверждает роль восходящего бактериального инфицирования при синдроме фетального воспалительного ответа. Среди верифицированных микроорганизмов преобладали *Streptococcus epidermalis* (в 50% случаев), *Escherichia coli* (в 18%), *Staphylococcus aureus* (в 9%). У всех новорожденных результаты исследования крови методом полимеразной цепной реакции оказались отрицательными.

При исследовании концентрации медиаторов системного воспалительного ответа у новорожденных с фуникулитом выявлено существенное увеличение содержания в венозной крови интерлейкина-8 и молекулы межклеточной адгезии-1 по сравнению с новорожденными с изолированными признаками хориоамнионита и без гистологических признаков внутриутробного инфицирования плаценты (табл. 2). Следует отметить, что статистически значимых различий в концентрации медиаторов у детей 2-й и 3-й групп выявлено не было.

Установлена сильная прямая корреляционная зависимость между выявлением фуникулита и уровнем интерлейкина-8 и молекулы межклеточной адгезии-1 ($r=0,49$; $p=0,001$ и $r=0,51$; $p=0,003$ соответственно) при отсутствии корреляции содержания данных медиаторов с обнаружением хориоамнионита без фу-

никулита. Это подтверждает диагностическую значимость фуникулита или васкулита сосудов пуповины и позволяет отнести их к критериям синдрома фетального воспалительного ответа, свидетельствующим о необходимости проведения патогенетической терапии, направленной на профилактику или устранение уже начавшегося инфекционно-воспалительного процесса, а также коррекцию эндотелиальной дисфункции. Это особенно важно, если учесть, что наличие фуникулита в 8 раз увеличивает частоту выявления у новорожденных бактериологически подтвержденного сепсиса [12, 13].

У новорожденных с фуникулитом отмечалось более высокое содержание в венозной крови С-реактивного белка по сравнению с детьми с признаками хориоамнионита (см. табл. 2). Вероятнее всего это обусловлено увеличением секреции адренокортикотропного гормона и кортизола на фоне синдрома фетального воспалительного ответа, что приводит к повышению продукции острофазовых белков [14]. Кроме того, нами выявлено, что в группе новорожденных с гистологическими признаками фуникулита концентрация тиреотропного гормона значительно ниже (0,9 мЕД/л) по сравнению с показателями у детей 2-й (2,6 мЕД/л) и 3-й (2,1 мЕД/л) групп; различия статистически значимы ($p<0,05$). Известно, что ряд провоспалительных медиаторов и продуктов активации макрофагов объединяют под общим названием «тканевый кортикотропин-релизинг-фактор» в связи с их способностью стимулировать секрецию кортикотропин-релизинг-гормона и аргинин-вазопрессина гипоталамическими нейронами [15]. Действуя в высоких концентрациях или на протяжении длительного времени, они стимулируют секрецию кортизола, который оказывает ингибирующее влияние на продукцию тиреотропного гормона и приводит к снижению его уровня в плазме крови [16]. Подтверждением этого служит обнаруженная нами корреляция содержания 17-гидроксипрогестерона, являющегося предшественником кортизола, с гистологическими признаками фуникулита ($r=0,413$; $p=0,01$), в то время как при хориоамнионите подобная корреляционная взаимосвязь

Таблица 2. Содержание в венозной крови исследуемых медиаторов воспаления в 1-е сутки жизни новорожденных, Me (25-й и 75-й перцентили)

Показатель	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=12)	3-я группа (n=22)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Интерлейкин-8, пг/мл	384 (175—517)	63 (62—253)	82 (39—1940)	0,086	0,029*	0,74
Интерлейкин-10, пг/мл	5,2 (3,6—11,5)	3,3 (2,6—3,8)	2,4 (2,0—3,1)	0,655	0,014*	0,115
С-реактивный белок, нг/мл	1920 (1202—2286)	76 (29—1390)	233 (5—1492)	0,043*	0,153	0,426
Молекулы межклеточной адгезии-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
Е-селектин, нг/мл	171 (128—224)	189 (129—280)	215 (125—292)	0,563	0,541	0,855
Простагландин E ₂ , пг/мл	1421 (1129—1861)	1470 (915—1773)	1176 (534—1683)	0,429	0,514	0,929

Примечание.* Здесь и в табл. 3:* — статистически значимые различия ($p<0,05$).

отсутствовала. Следовательно, можно предположить, что именно у новорожденных с фуникулитом наблюдается более выраженная стрессиндуцированная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, с чем может быть связана острая инволюция тимуса, а также задержка внутриутробного развития плода или его морфофункциональная незрелость.

При анализе концентрации медиаторов фетально-воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции на момент выписки детей (21 ± 7 сут) значимых различий между группами выявлено не было (табл. 3). У всех новорожденных, независимо от наличия признаков внутриутробного инфицирования плаценты, происходило снижение концентрации интерлейкина-8 и повышение уровня молекул межклеточной адгезии-1 (рис. 2). В то же время необходимо отметить, что содержание последних у пациентов с изолированным хориоамнионитом было значительно выше (рис. 3) по сравнению с таковыми у детей 1-й ($p=0,048$) и 3-й ($p=0,045$) групп. При объединении всех новорожденных с признаками внутриутробного инфицирования плаценты в одну группу данный показатель также оставался существенно выше по сравнению с таковым у детей контрольной группы ($p=0,012$). Кроме этого, у детей с любыми признаками инфицирования плаценты была выявлена корреляционная связь концентрации молекул межклеточной адгезии-1 и содер-

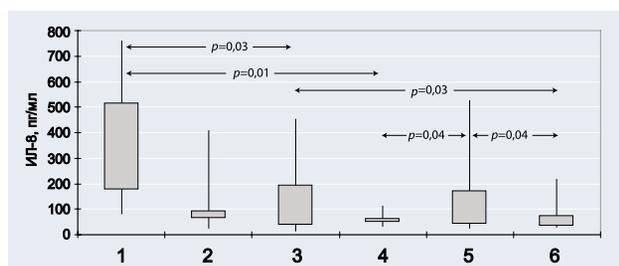


Рис. 2. Содержание интерлейкина-8 (ИЛ-8) в венозной крови новорожденных в 1—3-е сутки жизни и на момент выписки из стационара (4—6-е сутки жизни).

Здесь и на рис. 3: 1, 4 — новорожденные с фуникулитом; 2, 5 — новорожденные с изолированным хориоамнионитом; 3, 6 — новорожденные с отсутствием воспалительных изменений в плаценте (максимальное и минимальное значение и межквартильный размах).

Таблица 3. Содержание в венозной крови исследуемых медиаторов воспаления к концу неонатального периода, *Me* (25-й и 75-й перцентили)

Показатель	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=12)	3-я группа (n=22)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Интерлейкин-8, пг/мл	63 (48—113)	56 (42—173)	41 (34—74)	0,949	0,252	0,567
Интерлейкин-10, пг/мл	3,9 (3,3—12,1)	6,2 (3,4—9,4)	3,5 (2,3—8,9)	0,477	0,172	0,071
C-реактивный белок, нг/мл	162 (89—1034)	308 (152—1527)	1141 (339—1681)	0,462	0,28	0,537
Молекулы межклеточной адгезии-1, нг/мл	55 (44—66)	93 (73—110)	37 (28—50)	0,048*	0,118	0,045*
E-селектин, нг/мл	246 (226—284)	311 (271—438)	220 (168—301)	0,227	0,728	0,165
Простагландин E ₂ , пг/мл	1507 (1269—1658)	1781 (1523—2100)	1364 (913—1848)	0,567	0,638	0,089

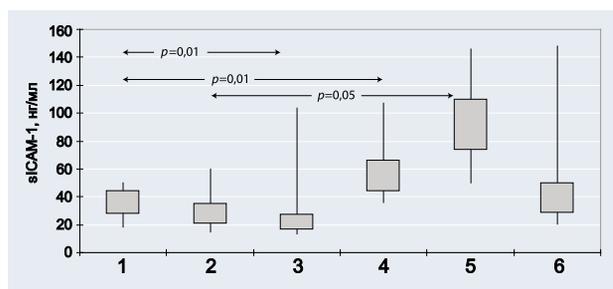


Рис. 3. Содержание молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) в венозной крови новорожденных в 1—3-е сутки жизни и на момент выписки из стационара (4—6-е сутки жизни).

жания интерлейкина-10 ($r=0,609$; $p=0,048$) при отсутствии такой корреляции в группе новорожденных без воспалительных изменений в плаценте.

Поскольку уровень интерлейкина-10 на момент выписки из стационара у всех новорожденных с признаками инфицирования плаценты имел тенденцию к повышению, можно предположить, что установленная на этом этапе исследования отрицательная корреляция между содержанием молекул межклеточной адгезии-1 и уровнем простагландина E₂ ($r= - 0,786$; $p=0,039$) в группе детей с фуникулитом является отражением ингибирующего влияния данного интерлейкина на продукцию простагландина E₂.

Ранее опубликованные результаты нашего исследования о преобладании системного противовоспалительного ответа в случае тяжелого течения внутриутробных инфекций в совокупности с представленными выше данными подтверждают наличие у новорожденных с плацентарным воспалением эндотелиальной дисфункции, которая сохраняется к концу неонатального периода. Эндотелиальная дисфункция сопряжена с дисбалансом клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что требует более пристального внимания к состоянию здоровья таких детей [17].

ВЫВОДЫ

1. Инфекционно-воспалительное поражение плаценты является основной причиной развития синдрома фетального воспалительного ответа и инфек-

ционного поражения различных систем организма ребенка в неонатальном периоде.

2. Выявление фуникулита при гистологическом исследовании плаценты отражает наличие выраженного плацентарного воспаления, синдрома фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции у новорожденного ребенка.

3. Эндотелиальная дисфункция свидетельствует о развитии фетального воспалительного ответа и синдрома полиорганной дисфункции, проявлением которых являются длительно сохраняющиеся на-

рушения иммунного и эндокринного профиля новорожденного ребенка.

БЛАГОДАРНОСТЬ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Levi M., Van der Poll T.* The central role of the endothelium in the crosstalk between coagulation and inflammation in sepsis // *Advances in sepsis*. 2004. № 3. P. 91—97.
2. *Зузенкова Л.В., Чаша Т.В., Харламова Н.В.* Особенности функционирования эндотелия сосудов у новорожденных детей с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы, находящихся в критическом состоянии / *Материалы V Всероссийского конгресса «Детская кардиология 2008»*. М., 2008. С. 357—359.
3. *Кузьменко Г.Н., Чемоданов В.В., Назаров С.Б.* Клиническое значение нарушений регуляции функции эндотелия в развитии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей // *Педиатрия*. 2008. № 1. С. 22—27.
4. *D'alquen D., Kramer B.W., Seidenspinner S. et al.* Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis // *Pediat. Res*. 2005. Vol. 57. P. 263—269.
5. *Krishnaswamy G., Kelley J., Yerra L. et al.* Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease // *J. Interferon Cytokine Res*. 1999. Vol. 19. P. 91—104.
6. *Gotsch F., Romero R., Kusanovic J.P. et al.* The fetal inflammatory response syndrome // *Clin. Obstet. Gynecol*. 2007. Vol. 50. P. 652—683.
7. *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.
8. *Gomez R., Romero R., Chezzi F. et al.* The fetal inflammatory response syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1998. Vol. 179. P. 194—202.
9. *Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al.* International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics” // *Pediat. Crit. Care Med*. 2005. Vol. 6. P. 2—8.
10. *Yoon B.H., Romero R.* The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funicitis), umbilical cord plasma interleukin-6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2000. Vol. 183. P. 1124—1129.
11. *Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г.* Патология послета. СПб.: ГРААЛЬ, 2002. 448 с.
12. *Bashiri A., Burstein E., Mazor M.* Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review // *J. Perinat. Med*. 2006. Vol. 34. P. 5—12.
13. *Overbach A.M., Daniel S.J., Cassady G.* The value of umbilical cord histology in the management of potential perinatal infection // *J. Pediat*. 1970. Vol. 76. P. 22—31.
14. *Di Naro E., Cromi A., Chezzi F. et al.* Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2006. Vol. 194. P. 153—159.
15. *De Felice C., Toti P., Santopierto R. et al.* Small thymus in very low birth weight infants born to mothers with subclinical chorioamnionitis // *J. Pediat*. 1999. Vol. 135. P. 384—386.
16. *Лавин Н.* Эндокринология. М.: Практика, 1999. 830 с.
17. *Сергеева В.А.* Течение сепсиса у новорожденных с небактериальным внутриутробным инфицированием: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2004. 20 с.

Поступила 24.03.10