

3. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Рекомендации Российского медицинского общества и Всероссийского научного общества кардиологов.)* – М., 2008. – 40с.
4. *Длусская И.Г., Стрюк Р.И., Бобровницкий И.П.* Показатель адренорецепции клеточных мембран: рефлекторные величины и информативность в оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы // *Авиакосмич. и экол. медицина.* – М., 1996. – С. 4–10.
5. *Зодионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др.* Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими obstructивными болезнями легких. – *РМЖ.* – 2003. – № 9. – С. 535–538.
6. *Зодионченко В.С., Зодионченко В.С., Волкова Н.В., Копалова С.М.* Системная и легочная артериальная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких // *Русский медицинский журнал.* – 1996 – № 12. – С. 12–17.
7. *Зодионченко В.С., Волкова Н.В., Свиридов А.А., Копалова С.М.* Антагонисты кальция в лечении системной и вторичной легочной артериальной гипертензии // *Клиническая фармакология.* – 1998. – № 4. – С. 32–36.
8. *Карпов Ю.А., Сорокин Е.В.* Особенности лечения артериальной гипертензии при хронических obstructивных заболеваниях легких. – *РМЖ.* – 2003. – Т. 19. – С. 46–51.
9. *Козырев А.Г., Жданов В.Ф.* Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой – актуальная проблема // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* – 2002. – № 8. – С. 38–40.
10. *Статистика* / Роберт А. Доннелли-мл.; пер. с англ. Н.А. Ворониной. – М.: Астрель: АСТ, 2007. – 367 с.
11. *Agusti A.* Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – N 2 (4). – P. 367.
12. *Baylis C.* Nitric oxide and blood pressure: effects of nitric oxide deficiency // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 1996. – N 5 (1). – P. 80–88.
13. *Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al.* Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: INSIGHT // *Lancet.* – 2000. Vol. 356. – P. 366–372.
14. *Chapman K., Buist A., Thun M. et al.* Epidemiology and costs of chronic obstructive disease // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27, N 1. – P. 188–207.
15. *Taddei S.* Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1996. – Vol. 8, N 3. – P. 323–350.
16. *The ALLHAT Officers and Coordinators.* Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). – *JAMA,* 2002. –Vol. 288. – P. 2981–2997.

УДК 616-018.74-008.6:616.94]-053.31

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ РЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЁННЫХ С ПОЗИЦИИ СИНДРОМА ФЕТАЛЬНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

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

**Кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФПО
Курского государственного медицинского университета, Курск;**

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

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

Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Санкт-Петербург

E-mail: verasergeeva@mail.ru

В статье представлено описание цитокинового статуса новорождённых детей с респираторными нарушениями, возникшими в первые сутки жизни, в зависимости от срока гестации и способа родоразрешения. Продемонстрирована роль активации фетальной иммунной системы в возникновении респираторного дистресс-синдрома и врожденной пневмонии. У новорождённых с респираторным дистрессом, развившемся в первые сутки после рождения, в сравнении со здоровыми новорождёнными обнаружено более высокое содержание в венозной крови уровня ИЛ-8 ($p=0,002$), ИЛ-10 ($p=0,037$) и sICAM-1 и более частое выявление гистологических признаков плацентарного воспаления, что может быть отражением синдрома фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции. Динамическая оценка содержания воспалительных и противовоспалительных медиаторов, а также растворимых форм клеточных молекул адгезии позволяет оценить патогенетическую роль синдрома фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции в развитии респираторных нарушений у новорождённых детей и наметить пути дальнейших исследований, направленных на профилактику хронизации лёгочного воспалительного процесса.

Ключевые слова: интерлейкин-8, интерлейкин-10, sICAM-1, sE-селектин, простагландин E_2 , СРБ, синдром фетального воспалительного ответа, эндотелиальная дисфункция, респираторный дистресс.

A GLANCE TO THE PROBLEM OF NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS FROM THE POSITION OF THE FETAL INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

Sergejeva V.A., Shabalov N.P., Alexandrovich Yu.S., Nesterenko S.N.

**Department of Anesthesiology, Reanimatology & Intensive Therapy FPE
of the Kursk State Medical University, Kursk;**

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

**Department of Anesthesiology-Reanimatology & Urgent Pediatrics
of the St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy, St.-Petersburg**

Authors describe the cytokine status of the newborns with respiratory distress depending on gestation age and view of delivery and show the role of activation of the fetal immune system in development of pneumonia and respiratory distress syndrome. It was found the predominance of the blood level of IL-8 ($p=0.002$), IL-10 ($p=0.037$) and sICAM-1 ($p=0.037$) and the predominance of placental inflammation at newborns with respiratory distress in day 1 after birth comparing with healthy neonate that might be the consequence of the fetal inflammatory response syndrome. Monitoring of the plasma level of cytokines and soluble adhesion molecules in the first month of life helps to understand the pathological role of fetal inflammatory response syndrome and endothelial dysfunction in the development of respiratory distress and to determine preventive measures against chronic lung disease.

Keywords: interleukine-8, sICAM-1, sE-selectine, prostaglandin E_2 , fetal inflammatory response syndrome (FIRS), endothelial dysfunction, respiratory distress.

Респираторные нарушения нередко наблюдаются у новорождённых детей в первые сутки жизни и могут быть проявлением различных заболеваний: респираторного дистресс-синдрома, врожденной пневмонии, транзиторного тахипноэ новорождённых, синдрома аспирации мекония или кардиореспираторного дистресса. В последнее время в отечественных и зарубежных изданиях опубликованы работы, посвященные изучению роли внутриутробного инфицирования в развитии респираторного дистресса у новорождённых посредством реализации синдрома фетального воспалительного ответа (Fetal inflammatory response syndrome, FIRS) [1, 3, 11, 14]. В основе его развития лежит активация фетальной иммунной систе-

мы и повышение продукции провоспалительных цитокинов на фоне длительной антигенной стимуляции плода при гематогенном инфицировании или воспалении пупочного канатика в случае восходящего инфицирования [7].

Впервые FIRS был описан в 1997 г. R. Gomez с соавт. [6], которые определяли его как субклинически протекающее состояние, характеризующееся активацией фетальной иммунной системы и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, что в совокупности ведёт к преждевременным родам и формированию у плода полиорганной недостаточности [8, 12]. К маркерам FIRS были отнесены выявляемые при гистологическом исследовании плаценты фуникулит и/или

васкулит пупочных сосудов, повышение концентрации в пуповинной крови ИЛ-6 более 11 пг/мл или ИЛ-8 более 70 пг/мл и ряд других симптомов [9, 13].

Позднее было показано, что системная индукция воспаления в организме плода, сопровождающаяся избыточной и неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов и продуктов оксидативного стресса, повышенной экспрессией адгезивных молекул на поверхности эндотелия, и сопряжённая с этим его активация ведут к нарушению микроциркуляции и развитию полиорганной недостаточности [5]. Принимая во внимание патогенез восходящего внутриутробного инфицирования, а также тот факт, что диссеминацию инфекции в организме плода облегчает отсутствие ретикулоэндотелиальной фильтрации по ходу распространения возбудителя через пупочную вену, венозный проток, верхнюю полую вену и правое предсердие [12], становится понятной причина высокой вероятности повреждения лёгочной ткани при FIRS.

Так, в первом экспериментальном исследовании К. Врей с соавт. (1997), посвященном изучению влияния антенатального воспаления на лёгкие плода, было продемонстрировано, что длительная внутриамниотическая экспозиция эндотоксина сопровождалась значительным повышением макрофагов и гранулоцитов в бронхоальвеолярном секрете плода, увеличением содержания ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 в лёгочной ткани, усилением апоптоза альвеолоцитов, угнетением лёгочного васкулогенеза и утолщением стенок альвеол, что создавало предпосылки для хронизации лёгочного воспалительного процесса [4].

Учитывая небольшое количество отечественных работ, посвящённых изучению FIRS, нами была поставлена задача провести сравнительный анализ содержания медиаторов воспаления и маркеров эндотелиальной активации в сыворотке крови новорождённых с респираторными нарушениями, развившими в 1-е сутки жизни, и детей с нормальным течением раннего неонатального периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в 2008 г. на базе областного перинатального центра, городских родильных домов № 4, 6, детской городской больницы № 2 г. Курска. После получения информированного согласия родителей в исследование были включены 44 новорождённых. Первую группу составили 36 детей, у которых в первые сутки после рождения наблюдалась клиника респираторного дистресса, проявившаяся тахипноэ,

кислородной зависимостью, втяжением уступчивых мест грудной клетки. Критериями исключения из исследования были: тяжёлая асфиксия в родах, гемолитическая болезнь новорождённых, генетические аномалии, сахарный диабет у матери. Контрольную группу составили 8 новорождённых с неосложнённым течением раннего неонатального периода.

Помимо изучения акушерско-гинекологического анамнеза и данных клинического и лабораторно-инструментальных методов исследования, в венозной крови новорождённых определяли содержание ИЛ-8, ИЛ-10, С-реактивного белка (СРБ), растворимых форм Е-селектина (sE-селектин) и молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) и простагландина E2. С этой целью в первые сутки жизни ребёнка и перед выпиской осуществлялся забор венозной крови. После центрифугирования крови сыворотку замораживали и хранили при температуре -20°C до момента исследования.

Определение концентрации ИЛ-8 и ИЛ-10 проводили методом ИФА с использованием тест-систем BIOSOURCE (США), sE-селектина, sICAM-1, С-реактивного белка с использованием тест-систем Bender MedSystem (Австрия), простагландина E2 - тест-системы «R&DSsystems». Уровень чувствительности тест-систем для определения ИЛ-8, ИЛ-10, sE-селектина, sICAM-1, СРБ и простагландина E2 составил 5 пг/мл, 1 пг/мл, 0,5 нг/мл, 3,3 нг/мл, 3 нг/мл, 10 пг/мл соответственно.

Статистическая обработка полученных результатов проведена 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 Уилкинсона (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

Как показали результаты проведенного исследования, новорождённые, у которых в 1-е сутки жизни развился респираторный дистресс, отличались от здоровых детей меньшим сроком гестации и весом при рождении, а также более низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах (табл. 1).

Это может являться отражением предрасположенности детей с низким сроком гестации, задержкой внутриутробного развития и перенесенной в родах гипоксией к развитию дыхательных нарушений в силу морфофункциональной незрелости или гипоксического повреждения лёгочной ткани. Различий в характере течения беременности, длительности безводного промежутка, частоте родового отхождения околоплодных вод не выявлено. Однако при гистологическом исследовании плацент в 1-й группе воспалительные изменения выявлялись чаще, чем во 2-й группе ($p=0,038$).

При изучении медиаторов воспаления у детей 1-й группы по сравнению с детьми 2-й группы обнаружено большее содержание ИЛ-8 ($p=0,002$), ИЛ-10 ($p=0,037$) и sICAM-1 ($p=0,037$) (табл. 2). Несмотря на то что 2-я группа была представлена преимущественно доношенными детьми ($n=7$), а в

1-ю группу вошли как доношенные ($n=14$), так и недоношенные дети ($n=22$), отсутствие внутригруппового отличия по сроку гестации в содержании указанных медиаторов исключает влияние гестационного возраста на характер их продукции. Наряду с этим у недоношенных детей 1-й группы по сравнению с доношенными детьми наблюдалось более низкое содержание СРБ (161 [19-1661] и 1328 [385-2366] нг/мл, $p=0,044$), что может быть отражением незрелости или угнетения механизмов продукции острофазовых белков печенью недоношенных детей.

Полученные данные позволяют предполагать наличие FIRS и эндотелиальной дисфункции у новорождённых с респираторным дистрессом в 1-е сутки жизни. Это подтверждает и выявленное нами преобладание в 1-й группе по сравнению с 2-й группой числа новорождённых с содержанием ИЛ-8 >70 пг/мл (82,1% и 17,8%, $p<0,001$), что в

Таблица 1

Характеристика обследованных новорожденных детей

	1-я группа n=36	2-я группа n=8	p
Вес при рождении, г	2615±628	3292±614	0.011
Количество мальчиков, n	9	4	NS*
Срок гестации, недели	35,6±2,9	38,6±2,7	0,042
Недоношенные дети (<37 нед.), n	22	1	0.015
Оценка по Апгар на 1-й минуте	5,8±1,3	7,0±1,3	0,05
Оценка по Апгар на 5-й минуте	7,1±0,7	8,2±0,9	0,001
Кесарево сечение, n	5	1	NS
Дородовое излитие околоплодных вод, n	9	5	NS
Патологический характер околоплодных вод, n	7	2	NS
Воспалительные изменения в плаценте, %	54.5	12.5	0.038
Перевод в отделение патологии новорождённых, n	14	1	0.001

Примечание. * NS – отсутствие статистически значимых отличий.

Таблица 2

Содержание медиаторов воспаления в венозной крови новорожденных (Me, 25 и 75 перцентили)

	В 1-е сутки жизни		На момент выписки		p ¹⁻²	p ¹⁻³
	1-я группа ¹ n=36	2-я группа ² n=8	1-я группа ³ n=36	2-я группа n=8		
ИЛ-8, пг/мл	187 [83-488]	36 [27-44]	52 [37-87]	39 [36-41]	0,002	0.022
ИЛ-10, пг/мл	3.7 [2.8-10.1]	2.1 [1.9-2.3]	3.7 [3.3-5.2]	2.1 [2.0-2.2]	0,037	>0.05
СРБ, нг/мл	936 [76-1953]	43 [32-71]	1627 [1043-2100]	261 [89-1561]	0.078	0.184
sICAM-1, нг/мл	27.1 [20.1-44.5]	18.4 [17.5-21.0]	59.2 [36-73]	40.5 [35.1-41.5]	0.037	0.081
sE-селектин, нг/мл	223 [127-302]	215 [175-300]	250 [220-326]	204 [178-229]	0.941	0.876
Простагландин E ₂ , пг/мл	1175 [88-1794]	1627 [1198-1676]	1623 [1252-1839]	1684 [1236-1795]	0.184	>0.05

сочетании с признаками респираторного дистресса, согласно критериям K.N. Naque [9], позволяет диагностировать FIRS.

Нам не удалось установить различие в содержании sE-селектина у новорождённых 1-й и 2-й групп, хотя этому интегину принадлежит важная роль в развитии фетального лёгочного воспаления и формировании бронхолёгочной дисплазии [10]. Тем не менее уровень sE-селектина у обследованных нами детей коррелировал со случаями выявления пневмонии ($r=0,375$, $p=0,014$).

У новорождённых 1-й группы помимо дыхательных расстройств было выявлено нарушение функции других систем органов: у 17 (47,2%) детей наблюдался синдром кишечной недостаточности, проявившийся вздутием живота, пищевой интолерантностью и патологическим отделяемым по зонду, при этом у 2 детей были выявлены признаки желудочно-кишечного кровотечения. Синдром угнетения нервной системы был отмечен у 12 (33,3%), отёчный синдром – у 11 (30,5%), а артериальная гипотензия и нарушение микроциркуляции – у 4 (11,1%) новорождённых. При этом нарушение функции двух и более систем органов, что может быть охарактеризовано как полиорганная недостаточность, наблюдалось у 47,2% новорождённых, а среднее количество систем органов, функция которых была нарушена, составило $3,5 \pm 2,7$. В 1-й группе 5 детям был установлен диагноз неонатальный сепсис.

В связи с тем что дети с синдромом аспирации мекония, тяжёлой интранатальной асфиксией и генетическими аномалиями не включались нами в исследование, дифференциальная диагностика этиологии респираторного дистресса проводилась между респираторным дистресс-синдромом (РДС), врождённой пневмонией и транзиторным тахипноэ новорождённых. В 1-й группе 13 новорождённых были рождены путём

кесарева сечения, соответственно имели риск развития транзиторного тахипноэ новорождённых. У них по сравнению с новорождёнными этой же группы, но извлечёнными путём вагинальных родов, установлено меньшее содержание ИЛ-8 ($p=0.003$) и ИЛ-10 ($p=0.051$) и большее содержание sICAM-1 ($p=0.019$) (табл. 3) при отсутствии различий в сроке гестации, оценке по шкале Апгар и частоте выявления воспалительных изменений в плаценте. Учитывая тот факт, что вагинальный механизм родов сопряжён с большим стрессовым воздействием на организм плода, можно предположить, что извлечение плода путём кесарева сечения сопряжено с меньшим гипоксическим воздействием и, следовательно, меньшей интранатальной активацией фетальной иммунной системы.

Однако возможно и другое объяснение выявленных различий. Среди обследованных нами новорождённых, как указано выше, не было детей с врождёнными пороками сердечно-сосудистой системы, тяжёлой асфиксией в родах и синдромом аспирации мекония, то есть такими состояниями, которые могут обуславливать возникновение системного воспалительного ответа и респираторного дистресса в раннем неонатальном периоде, тем самым оказывая влияние на содержание указанных выше цитокинов. Следовательно, причинами развития респираторного дистресса у новорождённых от вагинальных родов были РДС ($n=16$) и врождённая пневмония ($n=7$) – заболевания, патогенез которых тесно связан с внутриутробным инфицированием.

Следовательно, установленное в этой группе детей высокое содержания ИЛ-8 и ИЛ-10 может указывать на антенатально сформировавшийся иммунологический паттерн, что подтверждается и отсутствием различия в содержании исследуемых медиаторов у новорождённых с пневмонией

Таблица 3

Содержание воспалительных медиаторов в венозной крови новорождённых в зависимости от способа родоразрешения в 1-е сутки жизни (Me, 25 и 75 перцентили)

	1 группа, вагинальные роды ¹ , n=23	1 группа, кесарево сечение ² , n=13	2 группа, вагинальные роды ³ , n=7	p^{1-2}	p^{1-3}
ИЛ-8, пг/мл	406 [175-694]	70 [62-120]	36 [29-43]	0.003	<0.001
ИЛ-10, пг/мл	6.9 [3.2-13.5]	2.9 [2.4-3.7]	2.0 [1.9-2.2]	0.051	0.002
sICAM-1, нг/мл	24.1 [17.8-37.8]	40.9 [31.9-45.6]	18.3 [17.3-18.5]	0.019	0.718
sE-селектин, нг/мл	211 [127-307]	223 [162-252]	245 [189-312]	0.919	0.871
СРБ, нг/мл	709 [114-2184]	1222 [27-1463]	49 [43-93]	0.376	0.135
Простагландин E ₂ , пг/мл	1514 [1018-1729]	1736 [1470-1902]	1651 [1519-1678]	0.287	0.673

и РДС (табл. 4). Следует отметить, что у всех новорождённых 1-й группы, родившихся вагинальным путём, содержание ИЛ-8 в венозной крови в 1-е сутки превышало 70 пг/мл, в то время как в группе новорождённых, извлечённых путём кесарева сечения, данный критерий FIRS наблюдался только в 54,5% случаев ($p=0.005$).

Приведенные данные позволяют предполагать, что общим патогенетическим фактором, предопределяющим развитие РДС и врождённой пневмонии и одновременно затрудняющим их дифференциальную диагностику в 1-е сутки жизни, является FIRS, от степени выраженности которого зависит тяжесть повреждения лёгочной ткани. Однако нам не удалось выявить статистически значимых различий в содержании исследуемых медиаторов у детей 1-й группы в зависимости от степени агрессивности респираторной поддержки, хотя и установлено некоторое преобладание содержания ИЛ-8 (502 [348-706] и 345 [135-451], $p=0.413$) и ИЛ-10 (8.8 [4.9-54.3] и 4.4 [2.8-10.7], $p=0.123$) у новорождённых, потребовавших проведения ИВЛ или НСРАР, по сравнению с новорождёнными, нуждавшимися только в оксигенотерапии.

Подтверждением FIRS у новорожденных с РДС и пневмонией служит и обнаруженная нами только у этих детей положительная корреляционная зависимость между количеством систем органов, функция которых была нарушена на момент исследования, и содержанием ИЛ-8 ($p=0.038$, $r=0.509$) и ИЛ-10 ($p=0.017$, $r=0.599$), что указывает на системный характер вовлечения органов в патологический процесс. Подобную корреляционную зависимость не удалось выявить у новорождённых 1-й группы, извлечённых путём кесарева сечения, а также при оценке всех новорождённых 1-й группы, что подчёркивает гетерогенный механизм возникновения респираторных нарушений у новорождённых в 1-е сутки жизни.

Следует отметить, что описанное выше преобладание содержания ИЛ-8 и ИЛ-10 у новорож-

дённых 1-й группы по сравнению с детьми 2-й группы сохранялось и при сравнительном анализе содержания исследуемых медиаторов у доношенных новорождённых от вагинальных родов в обеих группах (табл. 5). При этом также обнаружено, что у доношенных 1-й группы уровень СРБ был выше ($p=0.031$), что подтверждает наличие у них воспалительного процесса. Выявление различия в содержании СРБ при сравнении групп доношенных детей при отсутствии различия в содержании СРБ между 1-й и 2-й группами можно объяснить большим числом недоношенных детей в 1-й группе, у которых способность печени синтезировать СРБ значительно снижена.

Одним из факторов, определяющих выраженность воспалительного ответа в группе доношенных детей с респираторным дистрессом, может быть более низкий по сравнению с доношенными детьми 2-й группы уровень простагландина E2 ($p=0.061$). Известно, что простагландин E2 снижает цитотоксическую активность макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, пролиферацию лимфоцитов, продукцию цитокинов, являясь тем самым важным супрессором воспалительного ответа [2], поэтому снижение его продукции может вести к большей выраженности воспалительного процесса.

Изучение динамики содержания исследуемых медиаторов в крови новорождённых 1-й группы к моменту выписки (средний возраст $19,6 \pm 6,2$ дня) позволило выявить следующие особенности (табл. 2). Отмечалось снижение концентрации ИЛ-8 ($p=0.02$), в то время как содержание ИЛ-10 не претерпевало существенных изменений ($p>0,05$). Это может указывать на длительное сохранение противовоспалительного иммунологического паттерна даже в случае благоприятного исхода заболеваний, проявившихся респираторным дистрессом в раннем неонатальном периоде, что подтверждается и обнаруженной нами тенденцией к повышению в динамике содержания простагландина E2 ($p=0.073$).

Таблица 4

Содержание воспалительных медиаторов у новорождённых 1-й группы от вагинальных родов с РДС и пневмонией в 1-е сутки жизни (Me, 25 и 75 перцентили)

	РДС, n=15	Пневмония, n=7	p
ИЛ-8, пг/мл	353 [126-572]	473 [406-741]	0.254
ИЛ-10, пг/мл	5.2 [2.7-11.3]	10 [6.7-17]	0.191
sICAM-1, нг/мл	23.7 [16.8-28.1]	42.2 [19.8-50.5]	0.242
sE-селектин, нг/мл	211 [125-284]	246 [132-361]	0.786
СРБ, нг/мл	493 [89-2136]	1218 [161-1944]	0.973
Простагландин E ₂ , пг/мл	1664 [1216-1781]	1409 [961-1494]	0.337

Содержание воспалительных медиаторов у доношенных и недоношенных новорождённых от вагинальных родов в 1-е сутки жизни (Ме, 25 и 75 перцентили)

	1 группа, доношенные ¹ , n=9	1 группа, недоношенные ² , n=14	2 группа, доношенные ³ , n=6	p ¹⁻²	p ¹⁻³
ИЛ-8, пг/мл	406 [199-694]	417 [166-686]	36 [27-42]	0.945	0.002
ИЛ-10, пг/мл	6.4 [2.4-50.8]	6.9 [4.9-11.9]	1.9 [1.8-2.1]	0.127	0.061
sICAM-1, нг/мл	22.3 [15.5-26.9]	25.7 [18.8-43.8]	17.8 [16.4-20.7]	0.897	0.786
sE-селектин, нг/мл	295 [252-365]	144 [126-225]	274 [215-325]	0.075	0.871
СРБ, нг/мл	1218 [278-2478]	210 [37-1937]	49 [43-94]	0.109	0.031
Простагландин E ₂ , пг/мл	1061 [598-1578]	1282 [1106-1980]	1676 [1656-1680]	0.170	0.061

Концентрация sICAM-1 у новорождённых 1-й группы в динамике значительно увеличивалась ($p < 0,001$) и оставалась более высокой в 1-й группе по сравнению с 2-й группой, хотя эти различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,081$). Это позволяет предполагать наличие у новорождённых с респираторным дистрессом эндотелиальной дисфункции, которая не только сохраняется, но и прогрессирует к концу неонатального периода. Проведение дальнейших исследований, направленных на изучение роли эндотелиальной дисфункции в формировании хронических бронхолегочных заболеваний у детей, перенесших FIRS на этапе внутриутробного развития, позволит определить мишени терапевтического воздействия и уменьшить риск хронизации лёгочного воспаления.

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы.

1. Цитокиновый статус новорождённых детей с респираторным дистрессом в 1-е сутки жизни, независимо от гестационного возраста, характеризуется высоким содержанием в венозной крови ИЛ-8 и sICAM-1, что свидетельствует о формировании ещё до рождения ребёнка системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции.

2. Развитие респираторного дистресса у новорождённых в 1-е сутки жизни сопряжено с большей встречаемостью воспалительных изменений в плаценте.

3. У детей с респираторным дистрессом, родившихся путём вагинальных родов, наблюдается более высокое, чем при родоразрешении путём кесарева сечения, содержание ИЛ-8 и ИЛ-10 и меньшее содержание sICAM-1 в венозной крови.

4. Несмотря на клиническое выздоровление и снижение уровня ИЛ-8 у новорождённых с дыхательными расстройствами, уровень ИЛ-10 в венозной крови не претерпевает изменений, а концентрация sICAM-1 существенно возрастает,

что может способствовать хронизации лёгочного воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьменко Г.Н., Чемоданов В.В., Назаров С.Б. Клиническое значение нарушений регуляции функции эндотелия в развитии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорождённых. – Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 22–27.
2. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина. – 1999. – 608 с.
3. Arai H., Matsuda T., Goto R., Takada G. Increased numbers of macrophages in tracheal aspirates in premature infants with funisitis // *Pediatr. Int.* – 2008. – Vol. 50, N 2. – P. 184–188.
4. Bry K., Lappalainen U., Hallman M. Intraamniotic interleukin-1 accelerates surfactant protein synthesis in fetal rabbits and improves lung stability after premature birth // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 99. – P. 2992–2999.
5. 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 // *Pediatr. Res.* – 2005. – Vol. 57. – P. 263–269.
6. 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.
7. Gomez R., Romero R., Chezzi F. et al. The fetal inflammatory response syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179. – P. 194–202.
8. Gotsch F., Romero R., Pedro J. et al. The fetal inflammatory response syndrome // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 652–683.
9. Haque K.N. Definitions of blood stream infection in the newborn // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 6 (Suppl.). – P. 545–549.
10. Kim B.I., Lee H.E., Choi C.W. et al. Increase in cord blood soluble E-selectin and tracheal aspirate neutrophils at birth and the development of new bronchopulmonary dysplasia // *J. Perinat. Med.* – 2004. – Vol. 32, N 3. – P. 282–287.
11. Lee J., Oh K.J., Yang H.J. et al. The importance of intra-amniotic inflammation in the subsequent development of atypical chronic lung disease // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 22, N 10. – P. 917–923.