

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ И БАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С. А. Перепелица<sup>2</sup>, А. М. Голубев<sup>1</sup>, В. В. Мороз<sup>1</sup>, С. В. Алексеева<sup>2</sup>, В. А. Мельниченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Областной родильный дом Калининградской области №1», Калининград

### Placental Inflammatory Changes and Bacterial Infection in Premature Neonates with Respiratory Failure

S. A. Perepelitsa<sup>2</sup>, A. M. Golubev<sup>1</sup>, V. V. Moroz<sup>1</sup>, S. V. Alekseyeva<sup>2</sup>, V. A. Melnichenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup> Kaliningrad Regional Maternity Hospital One, Kaliningrad

**Цель исследования** — выявить взаимосвязь воспалительных изменений в плаценте с бактериальной инфекцией у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью. **Материал и методы.** У 157 недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДСН) проведено бактериологическое исследование бронхоальвеолярного аспирата, в периферической крови определено общее количество лейкоцитов и выполнен дифференциальный подсчет лейкоцитов. В различных биологических жидкостях матерей и детей исследовано содержание цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и TNF- $\alpha$ , а также выполнено морфологическое исследование плаценты. **Результаты.** При анализе бактериологических посевов из трахеобронхиального дерева в 61,8% случаев роста бактериальной микрофлоры не получено, у 6,4% детей выделен *Enterococcus faecalis*, в 8,3% случаев — *Staphylococcus epidermidis*, в 1,9% случаев — *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Enterobacter agglomerans*, гемолитический стрептококк группы А, кроме того, у 1,3% новорожденных выделены *Bacillus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Serratia marcescens*. Другие микроорганизмы и микробная ассоциация встречались в 8,9% случаев. При морфологическом исследовании плаценты выявлены различные воспалительные изменения в сочетании с хронической и острой плацентарной недостаточностью. Исследование показало, что в плазме периферической крови матерей в конце первого периода родов содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, TNF- $\alpha$  находилось в пределах физиологических значений. В амниотической жидкости определяли повышенное содержание ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  при нормальном уровне ИЛ-4 и ИЛ-1 $\beta$ , что свидетельствовало о внутриматочном воспалительном процессе. **Заключение.** Преждевременные роды ассоциированы с различными воспалительными изменениями в плаценте, что вызывает внутриутробную стимуляцию макрофагов ворсин хориона. Формируются специфические иммунологические механизмы защиты, которые препятствуют развитию инфекционного процесса у плода. Т. е. наличие у матери инфекционного процесса может быть причиной преждевременных родов, но не приводит к заболеванию плода и новорожденного. Исследование показало, что основным заболеванием у недоношенных новорожденных является РДСН. **Ключевые слова:** внутриутробная инфекция, недоношенные новорожденные, цитокины, респираторный дистресс-синдром новорожденных.

**Objective:** to reveal a relationship of placental inflammatory changes to bacterial infection in premature neonates with respiratory failure. **Material and methods.** Bronchoalveolar aspirate was bacteriologically studied in 157 premature neonates with respiratory distress syndrome (NRDS); the total and differential leukocyte counts were measured in their peripheral blood. The levels of the cytokines IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, and TNF- $\alpha$  were studied in different biological fluids of mothers and their babies; the placentas were also morphologically examined. **Results.** An analysis of bacterial cultures from the tracheobronchial tree revealed no growth of bacterial microflora in 61.8% of cases, *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus epidermidis* were isolated in 6.4 and 8.3% of the infants, respectively; *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Enterobacter agglomerans*, and hemolytic group A *Streptococcus* were seen in 1.9% each; moreover, 1.3% of the newborn infants were found to have *Bacillus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., and *Serratia marcescens*. Other microorganisms and a microbial association were encountered in 8.9% of cases. Placental morphological examination revealed different inflammatory changes concurrent with chronic and acute placental insufficiency. The investigation demonstrated that the maternal peripheral plasma levels of IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, and TNF- $\alpha$  were within the physiological range at the end of the first period of delivery. The amniotic fluid displayed elevated IL-6 and TNF- $\alpha$  concentrations and normal IL-4 and IL-1 $\beta$  levels, suggesting that there was an intrauterine inflammatory process. **Conclusion.** Premature birth is associated with various placental inflammatory changes, which causes intrauterine stimulation of macrophages in the chorionic villi. Specific immune defense mechanisms that prevent the development of a fetal infectious process,

i.e. the maternal infectious process, may induce preterm birth, but fail to lead to fetal and neonatal diseases. The investigation has shown that NRDS is a major disease in premature neonatal infants. **Key words:** intrauterine infection, premature neonates, cytokines, neonatal respiratory distress syndrome.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Перепелица Светлана Александровна (Perepelitsa S. A.)  
E-mail: sveta\_perepeliza@mail.ru

Материал и методы

Внутриутробные инфекции (ВУИ) являются одной из главных причин мертворождений, заболеваемости и летальности новорожденных [1–5]. Это обусловлено широкой распространенностью острых и хронических вирусных и бактериальных инфекций. Они, вызывая нарушение нормального течения беременности, могут стать причиной развития преждевременных родов, гибели плода, формирования различных заболеваний у плода и новорожденного [1, 4, 5]. Внутриутробная инфекция может способствовать развитию внутриутробной инфекции различной локализации, в первую очередь пневмонии, что обуславливает высокую частоту перинатальных потерь. Необходимо отметить, что проведение эффективного лечения инфекций во время беременности является сложной задачей [6]. Заболеваемость пневмонией составляет около 1% среди доношенных новорожденных и около 10% — у недоношенных детей. Летальность при врожденной пневмонии достигает 5–10% [3, 5]. Факторами риска развития пневмонии являются: инфекционно-воспалительные заболевания матери, длительный безводный период, недоношенность и задержка внутриутробного развития плода, осложненное течение беременности, тяжелая асфиксия в родах. Показатель летальности зависит от преморбидного фона и степени морфологической зрелости новорожденного [4, 5].

Несомненно, главной причиной развития дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных является РДСН [5, 7, 8]. В то же время опубликованы работы, в которых показано, что воспалительные изменения в плаценте в виде хориоамнионита, васкулит сосудов пуповины не осложняют течение РДСН [9, 10].

Частыми причинами госпитализации новорожденных в отделения реанимации остаются сепсис, менингиты, язвенно-некротический энтероколит, бактериально-вирусные инфекции [11–14]. При этом, по данным многих авторов, регистрируется высокая частота инфекционных плацентитов. Изменения в плаценте зависят от многих факторов: вида возбудителя, пути его проникновения, длительности течения воспалительного процесса [4, 11, 15]. По данным Цинзерлинга В. А., наиболее часто плацентиты вызываются *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia* spp., *Enterobacter* spp., но микробный спектр возбудителей достаточно разнообразен [15]. При наличии у матери инфекционного процесса во время беременности существует высокая вероятность развития инфекции у новорожденного ребенка. Разрешение этой проблемы является одной из приоритетных задач перинатологии.

В связи с тем, что недоношенные новорожденные находятся в группе риска по развитию ante- и интранатальной пневмонии, нами проведено бактериологическое исследование бронхоальвеолярного аспирата у 157 недоношенных новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью (ДН), обусловленной РДСН. В исследование включили недоношенных новорожденных с различным гестационным возрастом и массой тела при рождении, в том числе с низкой и экстремально низкой массой тела (табл. 1). Все дети при рождении имели низкую оценку по шкале Апгар. Учитывая гестационный возраст, клиническую картину ДН, появившуюся сразу после рождения, всем новорожденным на 2–3 минуте жизни эндотрахеально вводили экзогенный сурфактант курсурф, затем проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Введение курсурфа осуществляли согласно рекомендациям производителя [16]. Средняя доза препарата составила 150±32 мг/кг. Через 7 часов после введения сурфактанта производили бактериологический посев бронхоальвеолярного содержимого на патогенную флору. Забор материала осуществляли в стерильных условиях на специальную среду.

Для диагностики возможного инфекционного процесса в легких использовали следующие методы:

1. Клиническая оценка состояния больного.
2. Бактериологическое выделение возбудителя из трахеобронхиального дерева.
3. Общий анализ крови.
4. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки.
5. Морфологическое исследование плаценты.
6. Определение уровней ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, TNF-α в периферической крови матери в конце первого периода преждевременных родов или во время оперативного родоразрешения; передних околоплодных водах, желудочном аспирате, полученном сразу после рождения, бронхоальвеолярной жидкости, аспирированной сразу после рождения и через 8 часов после введения экзогенного сурфактанта курсурфа, остаточной пуповинной крови недоношенных новорожденных.

Содержание цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6 и TNF-α определяли методом иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител на фотометре Stat Fax 2100 (США) с использованием тест-систем BioSngroe-International (Франция). Подготовку проб осуществляли автоматически с использованием Stat Fax 2600 Stat Fax 2200 (термостатвстряхиватель) фирмы AWARENESS TECHNOLOGY Inc. (США). Единица измерения — пикограммы в миллилитре (пг/мл) сыворотки крови.

Определение количества лейкоцитов и дифференциальный подсчет лейкоцитов, а также эритроцитов и гемоглобина проводился на автоматическом гематологическом анализаторе HEMOLUX 19 (США). Исследовали периферическую кровь недоношенных новорожденных в 1, 3 и 5 сутки жизни. Исследование проводили в режиме цельной крови.

Рентгенограмму органов грудной клетки (ОГК) выполняли в 1-е -3-и сутки проведения ИВЛ на аппарате «Caleidon I», фирма «Gilardoni», Италия. Режим исследования: напряжение — 43кV, экспозиция — 2,5 mAs. Исследование проводили в прямой проекции, вертикальном положении.

При морфологическом исследовании плаценты кусочки оболочек, пуповины и плаценты фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы

Таблица 1

Антропометрические показатели (медиана) недоношенных новорожденных с ДН (n=157)

Срок гестации, недели	Масса тела при рождении, грамм	Оценка по Апгар на 1-й мин.	Оценка по Апгар на 5-й мин.	Длительность ИВЛ, часов
31 [26–35]	1700 [850–3230]	5 [1–6]	7 [3–8]	41 [7–168]

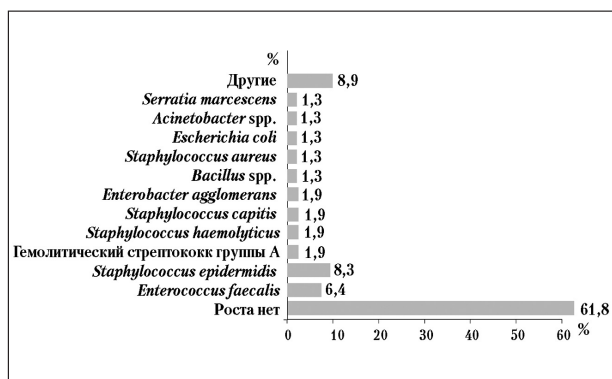


Рис. 1. Результаты бактериологических исследований из трахеобронхиального дерева у новорожденных с РДСН.

окрашивали гематоксилин-эозином. Морфологические данные сопоставляли с гестационным возрастом, состоянием детей при рождении, клиническими симптомами и длительностью заболевания.

Полученные результаты обрабатывали методами дескриптивной и непараметрической статистики с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,01$ .

## Результаты и обсуждение

Акушерский анамнез матерей в 68,4% случаев был отягощен: настоящей беременности предшествовали медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, что с ранних сроков создавало предпосылки угрозы прерывания, способствовало наступлению преждевременных родов. Физиологическое течение беременности отмечено у 15% пациенток. Основная причина родов — преждевременное излитие околоплодных вод (48,6%) и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (13,3%), что ассоциировали с наличием у матери внутриматочной инфекции. Спонтанное начало родовой деятельности отмечали в 15,1% случаев. Из осложнений родов в 30,6% случаев встречали задержку частей последа, что является маркером инфекционной природы преждевременных родов.

Сразу после рождения у детей появились признаки дыхательной недостаточности, что явилось показанием для проведения ИВЛ с первых минут жизни [17]. Всем недоношенным новорожденным проводили лечение РДСН: соблюдение температурного режима, ранняя интубация трахеи, лаваж трахеобронхиального дерева, профилактическое введение курсурфа и проведение ИВЛ. Эта тактика позволила поддерживать газовый состав и кислотно-основное состояние крови на физиологическом уровне. Через 2 часа после рождения среднее значение рН крови составляло  $7,32 \pm 0,1$ ,  $pCO_2$  —  $38,6 \pm 2,9$  мм рт. ст.,  $pO_2$  —  $52 \pm 12,4$  мм рт. ст. Выбор режима и параметров ИВЛ определялся с учетом клинико-лабораторных данных: гестационного возраста, наличия спонтанного дыхания, отсутствия нарушений газового состава крови и метаболических расстройств. Медиана длительности ИВЛ в группе со-

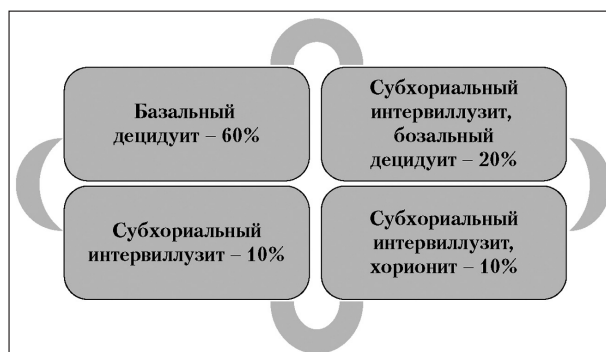


Рис. 2. Характеристика и частота морфологических изменений плаценты при хронической и острой плацентарной недостаточности.

ставила 41 [7–168] час. У 12% новорожденных, несмотря на профилактическое введение курсурфа, отмечалось тяжелое течение РДСН, что потребовало проведение респираторной терапии до 101–168 часов. При рентгенологическом исследовании у этих новорожденных выявили диффузное снижение прозрачности легочных полей, воздушную бронхограмму, не различимые границы сердца, «белые легкие». У 32,2% детей изменений на рентгенограмме легких не выявлено, у 30% выявлены следующие рентгенологические признаки: в средне-внутренних зонах обоих легких отмечали снижение прозрачности легочных полей, усиление легочного рисунка. Бронхограмма не визуализируется. Контуры сердечной тени четко не видны. Рентгенологическое обследование не проведено у 25,8% новорожденных в связи с коротким сроком проведения ИВЛ. Рентгенологических признаков внутриутробной пневмонии не выявили.

Результаты бактериологических посевов из трахеобронхиального дерева представлены на рис. 1: в 61,8% случаев роста бактериальной микрофлоры не получили, в 8,3% случаев — выделен *Staphylococcus epidermidis*, у 6,4% детей — *Enterococcus faecalis*, по 1,9% случаев получен рост *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Enterobacter agglomerans*, гемолитический стрептококк группы А, кроме того, у 1,3% новорожденных выделены *Bacillus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Serratia marcescens*. Другие микроорганизмы и микробная ассоциация встречали в 8,9% случаев.

*E. faecalis* выделен у новорожденных с малым гестационным возрастом и низкой массой тела при рождении. Средний гестационный возраст детей составил  $30 \pm 1,6$  нед., масса тела при рождении —  $1613,8 \pm 286$  г. Для большинства новорожденных характерна низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни —  $3,8 \pm 1,6$  балла. ИВЛ продолжали  $74 \pm 31$  час. При морфологическом исследовании плаценты в 100% случаев выявили воспалительные изменения на фоне хронической и острой плацентарной недостаточности (рис. 2).

*S. epidermidis* также выделен у новорожденных с малым гестационным возрастом —  $31,7 \pm 2,6$  нед. и массой тела при рождении  $1826,7 \pm 143$  г.; оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни у этих детей составила  $4,5 \pm 1,4$  балла.

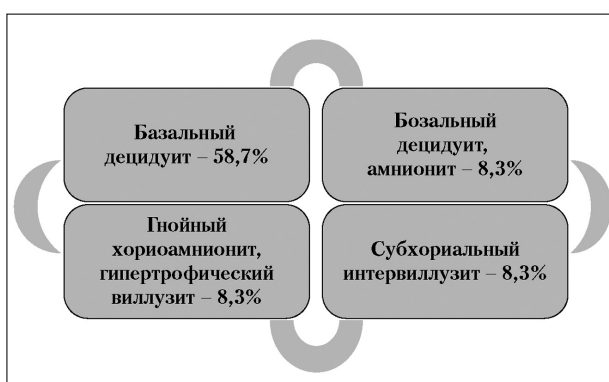


Рис. 3. Характеристика морфологических изменений плацент при хронической плацентарной недостаточности.

Средняя продолжительность ИВЛ составила  $78 \pm 30,7$  час. В 83,6% случаев выявили воспалительные изменения плаценты в сочетании с хронической плацентарной недостаточностью (рис. 3). Морфологические признаки острой плацентарной недостаточности выявили в 41,7% случаев.

*S.haemolyticus* обнаружили у новорожденных с гестационным возрастом  $30 \pm 0,5$  нед. и низкой массой тела при рождении –  $1546,6 \pm 46$  г. В 100% плацент имелись признаки очагового базального децидуита, хронической субкомпенсированной и острой плацентарной недостаточности. Только в этой группе выявили нарушения ветвления ворсин.

*S.marcescens* и микробные ассоциации *Staphylococcus equorum* + *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus warneri* + *Staphylococcus xylosus* выделили у новорожденных с малым гестационным возрастом  $30,8 \pm 2,7$  нед., длительность ИВЛ составила  $103,7 \pm 54$  ч. Морфологически в плацентах регистрировали признаки очагового субхориального интервиллузита, базального децидуита и хронической плацентарной недостаточности.

Таким образом, при проведении бактериологического обследования недоношенных новорожденных получен рост материнской микрофлоры. Ее спектр достаточно разнообразен, при этом имело место выделение не только монокультуры, но и сочетание нескольких возбудителей, что могло вызывать развитие внутриутробной инфекции у недоношенных новорожденных.

У большинства новорожденных (61,8%) микробиологическое исследование не выявило роста микрофлоры. Также не выявлена взаимосвязь результатов бактериологического исследования с гестационным возрастом и массой тела при рождении. Минимальная продолжительность ИВЛ составила 3 часа, максимальная – более 168 часов, что обусловлено течением РДСН. При морфологическом исследовании в 39,3% случаев воспалительных изменений в плаценте не выявили. Беременность протекала на фоне хронической субкомпенсированной и острой плацентарной недостаточности в 24,7% случаев. Для 6,2% наблюдений были характерны признаки субкомпенсированной плацентарной недостаточности, обусловленные токсикозом беременных. В двух случаях течение беременности осложнилось ранней фетоплацентарной недостаточностью и краевым прикреплением плаценты. Несмотря на отрица-

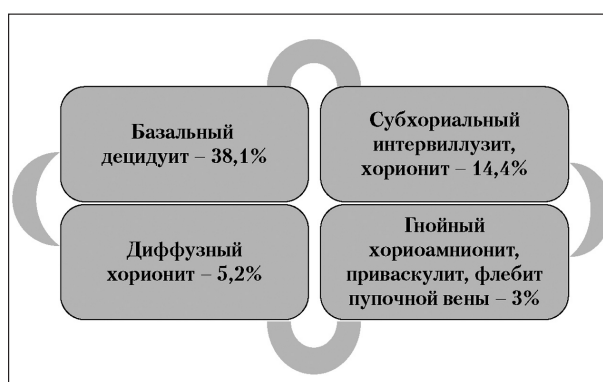


Рис. 4. Характеристика морфологических изменений в плацентах при отрицательных результатах посевов из трахеобронхиального дерева новорожденных.

тельные результаты бактериологического исследования новорожденных, в плаценте выявили воспалительные изменения, представленные на рис. 4.

Отрицательные бактериологические посевы из трахеобронхиального дерева недоношенного ребенка свидетельствуют о том, что, при наличии факторов риска (воспалительные изменения в плаценте, наступление преждевременных родов), не произошло анте-, интранатального инфицирования плода и развития внутриутробной пневмонии на фоне незрелых легких.

Исследование показало, что независимо от этиологического фактора, наиболее часто в процесс вовлекается децидуальная оболочка. При выделении у новорожденных *E.faecalis* и *S.epidermidis* частота выявления базального децидуита достигала 60% наблюдений. При отрицательных посевах у новорожденных децидуит также является основной нозологической формой. Воспалительные изменения в различных структурах плаценты выявлены у половины обследованных. Гнойный хориоамнионит в сочетании с гипертрофическим виллузитом характерен для плацент новорожденных, у которых выделен *S.epidermidis*. Гнойный хориоамнионит, приваскулит, флебит пупочной вены выявлен в плацентах новорожденных с отрицательными посевами из трахеобронхиального дерева, что свидетельствовало об остро начавшемся воспалительном процессе в плаценте.

Научно-практический интерес представляет группа недоношенных новорожденных с отрицательными посевами из трахеобронхиального дерева, т. к. выявлена высокая частота различных воспалительных изменений в плацентах и отсутствие контаминации новорожденного. В этих случаях важно оценить состояние некоторых показателей иммунной системы новорожденного. Для этого в биологических жидкостях 57 недоношенных новорожденных и их матерей проведено определение уровней цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ . Исследование показало, что в конце первого периода родов содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, TNF- $\alpha$  в плазме периферической крови матерей находилось в пределах физиологических значений (табл. 2). В амниотической жидкости (АЖ) определялось повышенное содержание ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  при нормальном уровне ИЛ-4 и ИЛ-1 $\beta$ , что свидетельствовало о наличии внутриматочного вос-

Таблица 2

Содержание цитокинов в биологических жидкостях рожениц и недоношенных новорожденных ( $n=57$ ,  $M\pm\sigma$ )

Интерлейкины, пг/мл	Значение показателей в биологических жидкостях				
	кровь рожениц	амниотическая жидкость	ОПК	БАЛ	ЖА
ИЛ-6	51,7±4,5*	1217,4±1096,4	—	—	—
ИЛ-4	3,9±0,09	3,0±0,6	3,02±3,7	4,8±1,8	4,6±0,8
ИЛ-1 $\beta$	3,5±0,7	4,1±2,8	4,1±2,1	4,3±3,8	3,9±1,1
TNF- $\alpha$	36±8,3*	69,7±23,4	43,0±22	25,2±2,4*	28,2±2,5*

Примечание. \* —  $p<0,05$  достоверность различий содержания ИЛ в различных средах.

Здесь и в табл. 3: ОПК — остаточная пуповинная кровь; БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж; ЖА — желудочный аспират.

Таблица 3

Содержание ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови, желудочном аспирате и бронхоальвеолярном лаваже у недоношенных новорожденных ( $M\pm\sigma$ )

Интерлейкины, пг/мл	Значения показателей в подгруппах	
	1 ( $n=22$ )	2 ( $n=35$ )
ИЛ-6 в ОПК	493,3±92,3*	20,3±8,7*
ИЛ-6 в ЖА	607,4±340,3	636±177,5
ИЛ-6 в БАЖ	154,3± 86,5	134,2±61,5

Примечание. \* —  $p<0,05$  достоверность различий между подгруппами.

палительного процесса. В желудочном аспирате (ЖА) определяли высокое содержание ИЛ-6.

В остаточной пуповинной крови (ОПК) у новорожденных выявлено два варианта продукции ИЛ-6 (табл. 3): в 1-й подгруппе (38,2% наблюдений) определялось высокое содержание ИЛ-6 — 493,3±182,3 пг/мл, во 2-й подгруппе — 61,8% случаев, выявлена низкая функциональная активность ИЛ-6, средняя величина которого составила 20,3±20,7 пг/мл. Различие между показателями статистически значимое ( $p<0,001$ ). Выделение подгрупп важно для понимания процессов постнатальной иммунной адаптации, т. к. в раннем неонатальном периоде динамика цитокинов у новорожденных разнонаправленная [18, 19]. Содержание ИЛ-6 в ЖА и бронхоальвеолярном аспирате (БАЛ) достоверно не отличалось между подгруппами ( $p>0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа выявили множественные корреляционные связи исследованных цитокинов с другими критериями оценки состояния новорожденного:

- прямая сильная связь уровня ИЛ-6 в бронхоальвеолярной жидкости с оценкой по Апгар на 1-й минуте жизни ( $r=0,88$ ;  $p=0,009$ ) и длительностью ИВЛ ( $r=0,82$ ,  $p=0,05$ ), что свидетельствует о взаимосвязи степени тяжести ante- и интранатальной гипоксии и интенсивности продукции ИЛ-6;

- продукции TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в желудочном аспирате ( $r=0,89$ ;  $p=0,003$ ), что свидетельствует о внутриутробной активности клеток моноцитарно-макрофагального ряда, преобладании в первые сутки жизни влияния провоспалительных цитокинов;

- обратная сильная корреляционная связь ( $r=-0,96$ ,  $p=0,008$ ) между продукцией ИЛ-1 $\beta$  в амниотической жидкости и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни.

- прямая сильная корреляционная связь уровня ИЛ-4 в амниотической жидкости и оценкой по Апгар на 1-й минуте жизни ( $r=0,77$ ,  $p=0,001$ ), что свидетельствует о взаимосвязи степени тяжести ante- и интранаталь-

ной гипоксии и внутриутробной продукции ИЛ-4 плацентарными макрофагами.

Исследования показали, что содержание цитокинов у матерей и недоношенных новорожденных, с одной стороны, подтверждает наличие внутриматочного воспалительного процесса, что явилось причиной преждевременных родов, с другой — свидетельствует об активизации макрофагов и Т-клеточного иммунитета плода. У недоношенных новорожденных с РДСН существует баланс цитокинов, достаточно зрелая иммунная система, препятствующая развитию внутриутробной инфекции на фоне тяжелой ДН.

Исследование лейкоцитов показало (табл. 4), что у недоношенных новорожденных с РДСН, независимо от выделения патогенной микрофлоры, к 3 суткам жизни произошло физиологическое изменение количества лейкоцитов и лейкоцитограммы: достоверное снижение общего количества лейкоцитов и сегментоядерных форм, увеличение лимфоцитов ( $p<0,05$ ). Кроме того, в диагностике внутриутробной инфекции клиническое значение имеют лабораторные показатели, определяющие состояние свертывающей системы крови и гемопоэза. Ante- или интранатальный инфекционный процесс способствует развитию внутриутробной тромбоцитопении, коагулопатии потребления с появлением в раннем неонатальном периоде кровоизлияний в различные органы и, соответственно, анемии. Поэтому, наряду с определением количества лейкоцитов, важно оценивать у новорожденных содержание тромбоцитов и эритроцитов. В исследовании не выявили отклонений показателей тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина ( $p>0,05$ ), что также подтверждает отсутствие осложнений, характерных для внутриутробной инфекции у недоношенного ребенка и является благоприятным фактором.

Комплексный анализ результатов исследования показал, что несмотря на совокупность факторов риска

Динамика количества лейкоцитов и лейкоцитограммы у недоношенных новорожденных ( $n=157$ ,  $M \pm \sigma$ )

Показатели	Значения показателей на этапах исследования, сутки	
	1-е	3-и
Эритроциты *10 <sup>12</sup> /л	5,3±0,9	5,3±0,8
Гемоглобин г/л	195,2±31,8	191,8±29,1
Тромбоциты *10 <sup>9</sup> /л	221,6±70,3	225,6±71,9
Лейкоциты *10 <sup>9</sup> /л	24,2±13,3	17,1±9,1*
Палочкоядерные (%)	6,9±6,2	4,3±3,9
Сегментоядерные (%)	56,8±12	49,7±12,2*
Лимфоциты (%)	27±10	33,5±12,7*
Моноциты (%)	8,6±3,9	9,6±4,1

Примечание. \* –  $p < 0,05$ , статистически достоверные отличия в различные сроки исследования.

(отягощенное течение беременности и преждевременные роды, малый гестационный возраст, асфиксия при рождении, воспалительные изменения в плаценте, выделение разнообразной микрофлоры из трахеобронхиального дерева), у недоношенных детей сформированы факторы иммунной защиты, препятствующие развитию внутриутробной пневмонии. Летальных исходов в исследуемой группе не было.

### Заключение

Преждевременные роды ассоциированы с различными воспалительными изменениями в плаценте, которые вызывают внутриутробную стимуляцию макрофагов ворсин хориона, формируются специфические иммунологические механизмы защиты, которые пре-

пятствуют развитию инфекционного процесса у плода. То есть, наличие у матери инфекционного процесса является причиной преждевременных родов, но не вызывает развития заболевания плода и новорожденного. Основным заболеванием у недоношенных новорожденных является респираторный дистресс-синдром. В 61,8% случаев нет внутриутробной бактериальной контаминации недоношенного новорожденного. Ключевыми патогенами, выделенными у детей, явились *E. faecalis* и *S. epidermidis*, в 23,5% случаев встречались и другие микроорганизмы, и микробная ассоциация. Несмотря на выделение микрофлоры из трахеобронхиального содержимого, не произошло развития внутриутробной пневмонии на фоне течения РДСН, что наряду с другими фактами, подтверждает зрелость иммунной системы недоношенных новорожденных.

### Литература

1. Перетятко Л. П., Кулида Л. В., Проценко Е. В. Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела. Иваново; 2005.
2. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Бутко Т. М. Перинатальные потери. Резервы снижения. М.: Литтерра; 2008.
3. Самсыгина Г. А., Шабалов Н. П., Талалаев А. Г. и соавт. Сепсис новорожденных. Приложение к журналу «Архив патологии». М.: Медицина; 2004.
4. Ньюэлл М.-Д., Мак-Интайр Дж. (ред.). Врожденные и перинатальные инфекции: Предупреждение, диагностика и лечение. СПб.; 2004.
5. Неонатология. Национальное руководство. Володин Н. Н. (ред.). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
6. Ugwuotadi A., Reid F., Nay P. et al. Oral clindamycin and histologic chorioamnionitis in women with abnormal vaginal flora. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107 (4): 863–868.
7. Перепелица С. А., Голубев А. М., Мороз В. В. Влияние экзогенных сурфактантов на показатели газового состава крови у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология.* 2007; III (3): 59–64.
8. Голубев А. М., Перепелица С. А., Смердова Е. Ф. и соавт. Изменения легких у недоношенных новорожденных с болезнью гиалиновых мембран (клинико-морфологическое исследование). *Общая реаниматология* 2009; V (2): 5–11.
9. Голубев А. М., Перепелица С. А., Смердова Е. Ф. и соавт. Клинико-морфологические особенности дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология* 2008; IV (3): 49–55.
10. Голубев А. М., Смердова Е. Ф., Перепелица С. А. и соавт. Морфологические предпосылки преждевременных родов и особенности респираторных нарушений у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Тр. III съезда Росс. общества детских патологов. СПб.; 2008. 37–39.
11. Глуховец Б. И., Глуховец Н. И. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
12. Островская О. В., Иванихина Н. М., Наговицына Е. Б. и соавт. Инфекционные факторы перинатальной смертности. Тез. V

Междисциплинар. конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». СПб. Бюл. Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. 2010; 6: 66–67.

13. Dammann O., Leviton A., Gappa M., Dammann C. E. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *VJOG.* 2005; 112 (Suppl 1): 4–9.
14. Osrin D., Vergnano S., Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2004; 17 (3): 217–224.
15. Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений. Практическое руководство. СПб.: Элби Санкт-Петербург; 2002.
16. Куросульф. Монография по препарату. М.: 2009.
17. Перепелица С. А., Голубев А. М., Мороз В. В., Шмакова М. А. Перинатальный морфогенез легких и предпосылки для развития РДС у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология.* 2010; VI (6): 53–58.
18. Перепелица С. А., Голубев А. М., Мороз В. В. и соавт. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины у недоношенных новорожденных с ОРДС. *Общая реаниматология.* 2009; V (6): 21–30.
19. Мороз В. В., Перепелица С. А., Голубев А. М., Голубев М. А. Цитокины - маркеры иммунореактивности у недоношенных новорожденных. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; VII (5): 36–41.

### References

1. Peretyatko L. P., Kulida L. V., Protzenko E. V. The morphology of extremely low birth weight fetuses and neonates. *Ivanovo; 2005.* (In Rus.)
2. Pestrikova T. Yu., Yurasova E. A., Butko T. M. Perinatal losses. Reserves of reduction. Moscow: Litterra; 2008. (In Rus.)
3. Samsygina G. A., Shabalov N. P., Talallayev A. G. et al. Neonatal sepsis. Supplement to the journal «Arkhiv Patologii». Moscow: Meditsina; 2004. (In Rus.)
4. Newell M.-D., McIntyre J. (eds). Congenital and perinatal infections: Prevention, diagnosis, and treatment. Saint Petersburg; 2004. (In Rus.)

5. Neonatology. National Guideline. Volodin N. N. (ed.) Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Rus.)
6. Ugwumadu A., Reid F., Hay P. et al. Oral clindamycin and histologic chorioamnionitis in women with abnormal vaginal flora. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107 (4): 863–868.
7. Perepelitsa S. A., Golubev A. M., Moroz V. V. Effects of exogenous surfactants on the parameters of blood gas composition in neonatal respiratory distress syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2007; III (3): 59–64. (In Rus.)
8. Golubev A. M., Perepelitsa S. A., Smerdova E. F. et al. Pulmonary changes in preterm neonates with hyaline membrane disease (a clinical and morphological study). *Obshchaya Reanimatologiya* 2009; V (2): 5–11. (In Rus.)
9. Golubev A. M., Perepelitsa S. A., Smerdova E. F. et al. Clinical and morphological features of respiratory disorders in preterm neonates. *Obshchaya Reanimatologiya* 2008; IV (3): 49–55. (In Rus.)
10. Golubev A. M., Perepelitsa S. A., Smerdova E. F. et al. The morphological prerequisites of premature births and the specific features of respiratory disorders in extremely low birth weight newborn infants. Proceedings of the 3rd Congress of the Russian Society of Pediatric Pathologists. Saint Petersburg; 2008. 37–39. (In Rus.)
11. Glukhovets B. I., Glukhovets N. I. Ascending infection of the fetoplacental system. Moscow: MEDpress-inform; 2006. (In Rus.)
12. Ostrovskaya O. V., Ivanikhina N. M., Nagovitsyna E. B. et al. Infectious factors of perinatal mortality. Abstracts the 5th Interdisciplinary Conference on Obstetrics, Perinatology, Neonatology «Healthy Woman – Healthy Newborn» Saint Petersburg. Byul. Federalnogo Tsentra Serdtsa, Krovi i Endokrinologii im. V. A. Almazova 2010; 6: 66–67. (In Rus.)
13. Dammann O., Leviton A., Gappa M., Dammann C. E. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG* 2005; 112 (Suppl 1): 4–9.
14. Osrin D., Vergnano S., Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2004; 17 (3): 217–224.
15. Tsinerling V. A., Melnikova V. F. Perinatal infections. The problems of pathogenesis, morphological diagnosis, and clinical and morphological comparisons. Practical guide. Saint Petersburg: Elbi Sankt-Peterburg; 2002. (In Rus.)
16. Curosurf. A drug monograph. Moscow: 2009.
17. Perepelitsa S. A., Golubev A. M., Moroz V. V., Shmakova M. A. Prenatal Lung Morphogenesis and Prerequisites for the Development of Respiratory Distress Syndrome in Premature Neonates. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2010; 6 (6): 53–58. (In Rus.)
18. Perepelitsa S. A., Golubev A. M., Moroz V. V. et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in preterm neonates with acute respiratory distress syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2009; V (6): 21–30. (In Rus.)
19. Moroz V. V., Perepelitsa S. A., Golubev A. M., Golubev M. A. Cytokines are Markers of Immune Responsiveness in Premature Neonates. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (5): 36–41. (In Rus.)

Поступила 23.01.12

### 2012 DIA Europe Training Programme

#### Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) / Quality

- **Chemistry, Manufacturing & Controls (CMC)**  
8–10 May 2012 | Vienna, Austria | ID 12579
- **Quality by Design: New Concepts for Development & Manufacturing-A hands-on course for pharma**  
September 2012 | Location to be confirmed | ID 12573

#### Clinical Research

- **Advanced GCP Study Monitoring**  
Autumn 2012 | Location to be confirmed | ID 12585
- **Clinical Project Management – Part I**  
November 2012 | Location to be confirmed | ID 12572

#### • Clinical Statistics for Non-Statisticians

25–26 October 2012 | Location to be confirmed | ID 12567

#### • Essentials of Clinical Study Management

23–25 May 2012 | Munich, Germany | ID 12560

14–16 November 2012 | Paris, France | ID 12570

#### • Practical GCP Compliance Auditing of Trials and Systems

17–19 October 2012 | London, United Kingdom | ID 12568

#### Non-Clinical Sciences

#### Non-Clinical Safety Sciences and Their Regulatory Aspects

19–23 November 2012 | Lisbon, Portugal | ID 12571

**Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке присуждения ученых степеней.**

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- Общая реаниматология.