

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-4-16-22

ПРЕДИКТОРЫ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

В. А. СЕРГЕЕВА^{1,2}, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ³, Н. С. ПЕТРЕНКОВА^{1,2}¹ФГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Курск, Россия²ОБУЗ «Областной перинатальный центр», г. Курск, Россия³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: изучение содержания маркеров системного фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции в пуповинной крови у доношенных новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию.

Материал и методы. В 1-ю группу включено 12 доношенных новорожденных, которые родились с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин 5 баллов и менее, во 2-ю группу – 12 детей с физиологическим течением раннего неонатального периода. Изучали содержание в пуповинной крови интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), С-реактивного белка (СРБ), растворимой формы Е-селектина (sЕ-селектин) и молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1).

Результаты. У матерей детей 1-й группы чаще, чем во 2-й группе, выявляли воспалительные изменения в плаценте (60 и 8%, $p = 0,018$) и наблюдали более высокий уровень СРБ (961 [520; 1 096] и 43 [33; 71] нг/мл, $p < 0,06$), ИЛ-8 (153 [53; 323] и 28 [22; 42] пг/мл, $p = 0,001$), ИЛ-10 (12,3 [7,5; 43,5] и 2,5 [1,9; 5,0] пг/мл, $p < 0,001$) и sICAM-1 (40 [33; 45] и 18 [17; 21] нг/мл, $p < 0,06$), который коррелировал с наличием воспалительных изменений в плаценте ($r = 0,812$, $p = 0,028$; $r = 0,534$, $p < 0,001$; $r = 0,492$, $p = 0,034$; $r = 0,688$, $p = 0,089$ для СРБ, ИЛ-8, ИЛ-10 и sICAM-1 соответственно). Кроме того, установлено, что оценка по шкале Апгар имела отрицательную корреляционную связь с уровнем ИЛ-8 ($r = -0,453$, $p = 0,04$ и $r = -0,565$, $p = 0,008$ на 1-й и 5-й мин соответственно); ИЛ-10 ($r = -0,711$, $p < 0,001$ и $r = -0,727$, $p < 0,001$ на 1-й и 5-й мин соответственно) и sICAM-1 ($r = -0,796$, $p = 0,013$ и $r = -0,904$, $p = 0,002$ на 1-й и 5-й мин соответственно).

Выводы. Системный фетальный воспалительный ответ и сопряженная с ним эндотелиальная дисфункция могут создавать предпосылки для развития гипоксически-ишемической энцефалопатии и снижать эффективность проводимых при ней лечебных мероприятий.

Ключевые слова: новорожденные, цитокины, интерлейкин-8, интерлейкин-10, системный фетальный воспалительный ответ, гипоксически-ишемическая энцефалопатия

Для цитирования: Сергеева В. А., Александрович Ю. С., Петренкова Н. С. Предикторы гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 16-22. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-16-22

PREDICTORS OF HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEWBORNS

V. A. SERGEEVA^{1,2}, YU. S. ALEKSANDROVICH³, N. S. PETRENKOVA^{1,2}¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia²Regional Perinatal Center, Kursk, Russia³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Goal of the study: to study the level of markers of the system fetal inflammatory response and endothelial dysfunction in the umbilical blood of full-term newborns survived after intranatal asphyxia.

Materials and methods. Group 1 included 12 full-term newborns who were born with 5 and less Apgar scores for the 1st minute, and Group 2 included 12 children with a normal course of the early neonatal period. The levels of interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), C-reactive protein (CRP), soluble form of E-selectin (sE-selectin) and intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in umbilical blood were tested.

Results. Mothers of newborns from Group 1 demonstrated inflammatory changes in placenta compared to Group 2 (60 and 8%, $p = 0.018$) as well as higher levels of CRP (961 [520; 1 096] and 43 [33; 71] ng/ml, $p < 0.06$), IL-8 (153 [53; 323] and 28 [22; 42] pg/ml, $p = 0.001$), IL-10 (12.3 [7.5; 43.5] and 2.5 [1.9; 5.0] pg/ml, $p < 0.001$), and sICAM-1 (40 [33; 45] and 18 [17; 21] ng/ml, $p < 0.06$), which correlated to the inflammatory changes in placenta ($r = 0.812$, $p = 0.028$; $r = 0.534$, $p < 0.001$; $r = 0.492$, $p = 0.034$; $r = 0.688$, $p = 0.089$ for CRP, IL-8, IL-10 and sICAM-1 respectively). It was also found that Apgar score had negative correlation with IL-8 level ($r = -0.453$, $p = 0.04$ and $r = -0.565$, $p = 0.008$ on the 1st and 5th minutes respectively); IL-10 ($r = -0.711$, $p < 0.001$ и $r = -0.727$, $p < 0.001$ on the 1st and 5th minutes respectively), and sICAM-1 ($r = -0.796$, $p = 0.013$ и $r = -0.904$, $p = 0.002$ on the 1st and 5th minutes respectively).

Conclusions. The system fetal inflammatory response and endothelial dysfunction related to it may predetermine the development of hypoxic ischemic encephalopathy and reduce the efficiency of treatment interventions.

Key words: newborns, cytokines, interleukin-8, interleukin-10, system fetal inflammatory response, hypoxic ischemic encephalopathy

For citations: Sergeeva V.A., Aleksandrovich Yu.S., Petrenkova N.S. Predictors of hypoxic ischemic encephalopathy in newborns. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 4, P. 16-22. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-16-22

Роль воспаления в развитии гипоксически-ишемического повреждения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей доказана во многих научных работах [6, 7, 17], однако в последнее время внимание исследователей привлекает изучение различных аспектов влияния системного фетального воспалительного ответа (СФВО) на

возникновение интранатальной асфиксии и развитие гипоксически-ишемического повреждения головного мозга [12, 29].

СФВО определяется как субклинически протекающее состояние, характеризующееся активацией фетальной иммунной системы и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, что в ко-

нечном итоге может привести к преждевременным родам и к формированию у плода полиорганной недостаточности [18]. К маркерам СФВО относятся выявляемые при гистологическом исследовании плаценты фуникулит и/или васкулит пупочных сосудов и повышение концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) в пуповинной крови более 11 пг/мл [20, 26] или интерлейкина-8 (ИЛ-8) более 70 пг/мл [14]. Течение системного воспалительного ответа может сопровождаться активацией системного противовоспалительного ответа, что, по данным ряда исследований, сопряжено с неблагоприятным течением заболевания.

Данные о вовлечении СФВО в формирование церебрального паралича впервые представлены В. Н. Yoon et al., которые при обследовании 123 детей в возрасте 3 лет, родившихся недоношенными, выявили высокую вероятность развития церебрального паралича при наличии фуникулита и повышение содержания в амниотической жидкости ИЛ-6 [29]. Существует мнение о том, что внутриутробная инфекция является фактором риска развития шизофрении и аутизма [21], а R. Covert et al. установили положительную корреляционную связь между фуникулитом и таламостриальной васкулопатией у новорожденных [9]. Патогенез повреждения белого вещества головного мозга при СФВО связан с продукцией под влиянием инфекционного агента макрофагами плаценты медиаторов воспаления, вызывающих активацию микроглии головного мозга и образование провоспалительных цитокинов, оксида азота и кислородных радикалов, которые угнетают дифференцировку предшественников олигодендроцитов, вызывают апоптоз олигодендроцитов, инфильтрацию лейкоцитами паренхимы мозга, экстравазацию жидкости и дегенерацию миелина [5]. Вследствие избыточного воздействия провоспалительных цитокинов формируется эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся гиперпродукцией в эндотелии биологически активных веществ, повышением его адгезивности, вазоспазмом и усиленным тромбообразованием [2], что может послужить причиной блокады системы микроциркуляции головного мозга плода при возникновении интранатальной гипоксии и обуславливать неэффективность терапевтической гипотермии в лечении гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у новорожденных детей [28].

Цель исследования: изучение маркеров СФВО и эндотелиальной дисфункции у доношенных новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию.

Материал и методы

В основную группу включено 12 новорожденных доношенных детей с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин 5 баллов и менее, в контрольную группу – 12 доношенных новорожденных детей с физиологическим течением раннего неонатального периода,

которые не нуждались в терапии и выписаны домой в удовлетворительном состоянии. Изучали данные акушерско-гинекологического анамнеза, особенности течения раннего неонатального периода, результаты гистологического исследования плаценты. Забор крови для изучения содержания в ней медиаторов воспаления производили из пуповины в родильном зале. После центрифугирования крови в течение 15 мин сыворотку немедленно замораживали и хранили при температуре -20°C до проведения процедуры детекции. В сыворотке крови определяли содержание ИЛ-8, интерлейкина-10 (ИЛ-10), С-реактивного белка (СРБ), растворимой формы Е-селектина (sE-селектин) и молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1). Исследование осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем BIOSOURCE (США) для ИЛ-8 и ИЛ-10, Bender MedSystem (Австрия) для СРБ, sE-селектина, sICAM-1. Уровень чувствительности тест-систем для определения СРБ, ИЛ-8, sE-селектина и sICAM-1 составил 5 пг/мл, 1 пг/мл, 0,5 нг/мл, 3,3 нг/мл, 3 нг/мл соответственно. Выбор для исследования данных маркеров был продиктован поставленной целью изучить разностороннее влияние фетального воспаления на течение раннего неонатального периода и риск возникновения гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Biostat. Поскольку распределение большинства исследуемых числовых показателей отличалось 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-го и 75-го перцентилей). Корреляцию оценивали по результатам коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 1, среди новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию, 58% составляли мальчики. В контрольной группе на их долю приходилось 33%, однако данное различие не было статистически значимым. Обращает на себя внимание обнаруженная тенденция к меньшему паритету беременности и родов у матерей новорожденных, перенесших асфиксию, хотя средний возраст матерей не отличался. Практически каждый 2-й ребенок (42%) в 1-й группе родился путем оперативного разрешения с помощью кесарева сечения, в то время как в контрольной группе на долю оперативного разрешения приходилось лишь 8% родов. При этом у матерей детей, перенесших интранатальную асфиксию, в 2 раза чаще фиксировали преэклампсию и хроническую фетоплацентарную недостаточность,

Таблица 1. Антропометрические показатели, данные акушерско-гинекологического анамнеза и результаты исследования плацент**Table 1. Anthropometric measurements, data of obstetric-gynecologic history and results of placenta tests**

| Показатели | 1-я группа (n = 12) | 2-я группа (n = 12) | p |
|---|---------------------|---------------------|---------|
| Мальчики, n (%) | 7 (58%) | 4 (33%) | > 0,05 |
| Срок гестации (недели) | 38,2 ± 1,7 | 39,1 ± 0,9 | > 0,05 |
| Масса тела (г) | 3 106 ± 838 | 3 185 ± 451 | > 0,05 |
| Оценка по Апгар на 1-й мин | 2,3 ± 0,9 | 7,3 ± 1,1 | < 0,001 |
| Оценка по Апгар на 5-й мин | 4,6 ± 1,2 | 8,5 ± 0,8 | < 0,001 |
| Возраст матери (годы) | 24,0 ± 2,7 | 25,7 ± 6,7 | > 0,05 |
| Паритет беременности, n | 1,6 ± 0,8 | 3,5 ± 3,1 | 0,064 |
| Паритет родов, n | 1,2 ± 0,6 | 2,4 ± 3,1 | > 0,05 |
| Преэклампсия, n (%) | 4 (33%) | 2 (17%) | > 0,05 |
| Угроза прерывания беременности, n (%) | 5 (42%) | 5 (42%) | > 0,05 |
| Хроническая фетоплацентарная недостаточность, n (%) | 6 (50%) | 3 (25%) | > 0,05 |
| Родоразрешение путем кесарева сечения, n (%) | 5 (42%) | 1 (8%) | > 0,05 |
| Плацента без патологических изменений, n (%) | 5 (40%) | 11 (92%) | 0,015 |
| Хориоамнионит (± фуникулит), n (%) | 7 (60%) | 1 (8%) | 0,018 |
| Хориоамнионит, n (%) | 4 (33%) | 0 | 0,046 |
| Фуникулит, n (%) | 3 (30%) | 1 (8%) | > 0,05 |

что в большей степени и послужило причиной оперативного родоразрешения, однако это различие не было статистически значимым.

Гистологическое исследование плаценты позволило выявить признаки воспаления в виде изолированного хориоамнионита или его сочетания с фуникулитом у 60% пациентов 1-й группы. В контрольной группе этот показатель составил 8%. Фуникулит наблюдали в 30 и 8% случаев у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно.

У всех этих детей основной группы наблюдали клинику гипоксически-ишемической энцефалопатии средней или тяжелой степени тяжести, потребовавшей госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) в связи с развитием постасфиксического синдрома, проявлявшегося прежде всего дыхательной недостаточностью и синдромом угнетения ЦНС. Кроме того, у 3 новорожденных развился ранний неонатальный сепсис, у 4 детей диагностирована пневмония, у 6 пациентов наблюдалась пищевая intolerance на фоне пареза желудочно-кишечного тракта. Проведение искусственной вентиляции легких потребовалось у 5 детей, и 7 детей нуждались в кардиотонической или вазопрессорной поддержке. Летальный исход наблюдали в одном случае – ребенок умер на 14-е сутки жизни на фоне кровоизлияния в надпочечники.

Результаты исследования содержания медиаторов воспаления в пуповинной крови новорожденных детей представлены в табл. 2. У детей, перенесших интранатальную асфиксию, обнаружено значительно более высокое, по сравнению со здоровыми новорожденными, содержание СРБ, ИЛ-8, ИЛ-10 и sICAM-1. При этом установлена сильная отрицательная корреляционная связь между со-

Таблица 2. Содержание медиаторов воспаления (Ме и межквартильный размах) в пуповинной крови новорожденных**Table 2. Content of inflammatory mediators (Me and interquartile range) in the umbilical blood of newborns**

| Показатели | 1-я группа | 2-я группа | p |
|-------------------|------------------|----------------|---------|
| СРБ, нг/мл | 961 [520; 1 096] | 43 [33; 71] | < 0,06 |
| ИЛ-8, пг/мл | 153 [53; 323] | 28 [22; 42] | 0,001 |
| ИЛ-10, пг/мл | 12,3 [7,5; 43,5] | 2,5 [1,9; 5,0] | < 0,001 |
| Е-селектин, нг/мл | 235 [145; 333] | 245 [187; 312] | > 0,05 |
| sICAM-1, нг/мл | 40 [33; 45] | 18 [17; 21] | < 0,06 |

держанием ИЛ-8, ИЛ-10 и sICAM-1 в пуповинной крови с оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин (табл. 3), а также сильная положительная корреляционная связь между содержанием СРБ, ИЛ-8, ИЛ-10 и sICAM-1 в пуповинной крови с наличием воспалительных изменений в плаценте (табл. 4). Тяжесть полиорганной недостаточности, выражен-

Таблица 3. Корреляция оценки по шкале Апгар с содержанием медиаторов воспаления в пуповинной крови новорожденных**Table 3. Correlation of Apgar score to levels of inflammatory mediators in the umbilical blood of newborns**

| Показатели | Оценка по шкале Апгар на 1-й мин | | Оценка по шкале Апгар на 5-й мин | |
|------------|----------------------------------|---------|----------------------------------|---------|
| | r | p | r | p |
| СРБ | -0,396 | 0,269 | -0,383 | 0,291 |
| ИЛ-8 | -0,453 | 0,04 | -0,565 | 0,008 |
| ИЛ-10 | -0,711 | < 0,001 | -0,727 | < 0,001 |
| Е-селектин | -0,194 | 0,584 | -0,136 | 0,682 |
| sICAM-1 | -0,796 | 0,013 | -0,904 | 0,002 |

ная в количестве вовлеченных систем органов, у обследованных новорожденных также имела сильную положительную корреляционную связь с уровнем ИЛ-8, ИЛ-10 и sICAM-1 в пуповинной крови (табл. 4).

Обсуждение результатов

Таблица 4. Корреляция наличия воспалительных изменений в плаценте и выраженности полиорганной недостаточности с содержанием медиаторов воспаления в пуповинной крови новорожденных

Table 4. Correlation of the presence of inflammatory changes in placenta and intensity of multiple organ failure to levels of inflammatory mediators in the umbilical blood of newborns

| Показатели | Наличие воспалительных изменений в плаценте | | Выраженность полиорганной недостаточности | |
|------------|---|---------|---|---------|
| | г | р | г | р |
| СРБ | 0,812 | 0,028 | 0,214 | 0,604 |
| ИЛ-8 | 0,534 | < 0,001 | 0,647 | 0,001 |
| ИЛ-10 | 0,492 | 0,034 | 0,741 | < 0,001 |
| Е-селектин | 0,475 | 0,216 | -0,036 | 0,919 |
| sICAM-1 | 0,688 | 0,089 | 0,738 | 0,027 |

Полученные данные о большей частоте встречаемости воспалительных изменений в плаценте в основной группе, а также их сопряженность с повышенным содержанием ИЛ-8, ИЛ-10, СРБ и sICAM-1 в пуповинной крови свидетельствуют о том, что развитию интранатальной гипоксии в контрольной группе предшествовало течение СФВО и эндотелиальной дисфункции. Как известно, фуникулит, представляющий собой острое воспаление пупочного канатика, возникающее вследствие миграции полиморфно-ядерных нейтрофилов из просвета пупочных сосудов в стенку сосудов и иногда в вартониев студень [24], наблюдается в 4% случаев доношенной беременности. Он сопряжен с микробной инвазией амниона и увеличением в амниотической жидкости лейкоцитов [16]. Проведенное ранее изучение данных гистологического исследования 4 982 плацент, выполненное в Областном патолого-анатомическом бюро г. Курска, позволило установить, что частота встречаемости фуникулита в Курской области составила 2,9%, а изолированного хориоамнионита – 16% [4]. При наличии фуникулита или васкулита пупочных сосудов в плаценте всегда обнаруживаются признаки хориоамнионита, однако у 1/3 плодов с хориоамнионитом не отмечается признаков фуникулита или хронического васкулита, что, тем не менее, не исключает ранних стадий СФВО [23]. Признаки продуктивного васкулита в плаценте относятся к числу абсолютных факторов риска по гематогенной внутриутробной инфекции, они нередко сочетаются с тромбозом пораженных сосудов и поэтому представляют опасность в отношении острого нарушения пуповинного кровообращения и внутриутробной гибели плода [1]. Об этом

свидетельствуют и результаты проведенного ранее исследования [4], позволившего выявить высокую частоту хориоамнионита (26%) и фуникулита (26%) в случае мертворождения, а также существенное возрастание по сравнению с общепопуляционной частоты встречаемости воспалительных изменений в плаценте, в том числе фуникулита (до 30%), среди умерших в неонатальном периоде детей.

Таким образом, воспалительные изменения в плаценте сопряжены с формированием СФВО и активацией эндотелия у плода, что проявляется повышенным содержанием в пуповинной крови медиаторов воспаления и эндотелиальной дисфункции. Как свидетельствуют полученные данные о наличии отрицательной корреляционной связи между содержанием ИЛ-8, ИЛ-10 и sICAM-1 в пуповинной крови и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин, это приводит к нарушению формирования нормального адаптационного ответа на стресс, испытываемого плодом во время родовой деятельности, и может сопровождаться возникновением интранатальной асфиксии, а также утяжелять течение раннего неонатального периода.

Кроме того, известно, что ИЛ-8 является одним из самых сильных хемоаттрактантов, что может иметь значение в патогенезе ишемически-реперфузионных повреждений, возникающих в результате блокады мелких кровеносных сосудов головного мозга аккумулярованными в них нейтрофилами [13, 19]. Так, в исследовании L. Jing et al. продемонстрирована сильная положительная корреляционная связь индекса резистентности передней мозговой артерии с содержанием ИЛ-8 в венозной крови новорожденных, перенесших тяжелую интранатальную асфиксию [15]. Обнаруженное более высокое содержание sICAM-1 в пуповинной крови детей 1-й группы свидетельствует об активации эндотелия, возникшей у них еще до момента рождения, что могло повлиять на степень тяжести интранатальной асфиксии и течение раннего неонатального периода. На это указывают обнаруженная сильная отрицательная корреляционная связь между уровнем sICAM-1 в пуповинной крови и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин и положительная корреляционная связь со степенью выраженности полиорганной недостаточности. Полученные данные совпадают с результатами исследования M. J. Whalen et al., которые установили, что плазменная концентрация sICAM-1 положительно коррелирует с числом пораженных при полиорганной недостаточности органов у детей с сепсисом [27].

Роль системного противовоспалительного ответа, одним из маркеров которого является ИЛ-10, в патогенезе СФВО противоречива. С одной стороны, супрессия компенсаторного противовоспалительного ответа может служить причиной избыточного воспалительного ответа и формирования полиорганной недостаточности. Подтверждением этому

служат исследования, показавшие значительное снижение в организме новорожденного продукции ИЛ-10 по сравнению со взрослыми [10]. Наряду с этим, существуют данные о том, что ИЛ-10 в присутствии липополисахарида на 300% увеличивает продукцию провоспалительного медиатора ИЛ-8 [11]. Это не позволяет ограничивать роль ИЛ-10 только участием в супрессии воспалительного ответа. Подтверждением этому могут служить результаты ряда исследований, продемонстрировавших прогностическую значимость повышения уровня ИЛ-10 в крови новорожденных в развитии сепсиса [25] и бронхолегочной дисплазии [8, 22]. Проведенное ранее исследование [3] позволило выявить более высокое исходное содержание ИЛ-10 в крови умерших новорожденных по сравнению с выжившими, а также нарастание его уровня в динамике у умерших впоследствии детей.

Заключение

Таким образом, течение СФВО и сопряженной с ним эндотелиальной дисфункции создает предпосылки для развития нарушения мозгового кровообращения и осложненного течения раннего неонатального периода, а в сочетании с перенесенной интранатальной гипоксией обуславливает феномен «двойного удара», что проявляется более выраженным ишемически-реперфузионным поражением головного мозга и может значительно снизить эффективность проводимых лечебных мероприятий. Это заставляет дифференцированно относиться к диагностике и лечению интранатальной асфиксии и требует дальнейшего изучения роли нейропротективных мероприятий с позиции СФВО в профилактике и лечении гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у новорожденных детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г. Патология последа. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. – 446 с.
2. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.
3. Сергеева В. А., Нестеренко С. Н., Шабалов Н. П. и др. Изучение цитокинового профиля крови у новорожденных с летальным исходом заболеваний, сопровождавшихся системным воспалительным ответом // Рос. мед. журнал. – 2011. – № 5. – С. 39–43.
4. Сергеева В. А., Шабалов Н. Н., Александрович Ю. С. и др. Влияние фетального воспалительного ответа на постнатальную адаптацию новорожденных // Рос. медико-биологический вестн. им. акад. И. П. Павлова. – 2010. – № 4. – С. 34–45.
5. Alvarez-Diaz A., Hilario E. Hypoxic-ischemic injury in the immature brain – key vascular and cellular players // Neonatology. – 2007. – Vol. 92. – P. 227–235.
6. Bartha A. I., Foster-Barber A., Miller S. P. et al. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome // Pediatric Research. – 2004. – Vol. 56, № 6. – P. 960–966.
7. Brandon J. D., Cesar R., Wing M. et al. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16. – P. 22368–22401.
8. Caringo A., Tesoriero L., Cayabyab R. et al. Constitutive IL-10 expression by lung inflammatory cells and risk for bronchopulmonary dysplasia // Pediatr. Res. – 2007. – Vol. 61. – P. 197–202.
9. Covert R., Kohn J., Yousefzadeh D. et al. Thalamostriate vasculopathy in neonates in the MagNET trial: association with placental funicitis and intraventricular hemorrhage // Pediatr. Res. – 1999. – Vol. 45, № 4. – P. 192A.
10. Davidson D., Miskolci V., Clark D. C. et al. Interleukin-10 production after pro-inflammatory stimulation of neutrophils and monocytic cells of the newborn. Comparison to exogenous interleukin-10 and dexamethasone levels needed to inhibit chemokine release // Neonatology. – 2007. – Vol. 92, № 2. – P. 127–133.
11. Debeaux A. C., Maingay J. P., Ross J. A. et al. Interleukin-4 and interleukin-10 increase endotoxin-stimulated human umbilical vein endothelial cell interleukin-8 release // J. Interferon Cytokine Res. – 1995. – Vol. 15. – P. 441–445.
12. Fudong L., Louise D. McCullough. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy // Acta Pharmacologica Sinica. – 2013. – Vol. 34. – P. 1121–1130.
13. Grua A. J., Reis A., Bugge F. et al. Monocyte function and plasma levels of interleukin-8 in acute ischemic stroke // J. Neurol. Sci. – 2001. – Vol. 192. – P. 41–47.
14. Haque K. N. Definitions of blood stream infection in the newborn // Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 6. – P. 545–549.

REFERENCES

1. Glukhovets B.I., Glukhovets N.G. *Patologiya posleda*. [Pathologic secundines]. St. Petersburg, GRAAL Publ., 2002, 446 p.
2. *Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya*. [Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological management]. Ed. by N.N. Petrishev, St. Petersburg, Izdatelstvo SPbGMU Publ., 2003, 184 p.
3. Sergeeva V.A., Nesterenko S.N., Shabalov N.P. et al. Testing cytokine blood profile in newborns with lethal outcomes accompanied with system inflammatory response. *Ros. Med. Journal*, 2011, no. 5, pp. 39–43. (In Russ.)
4. Sergeeva V.A., Shabalov N.N., Aleksandrovich Yu.S. et al. Impact of fetal inflammatory response on the post-natal adaptation of newborns. *Ros. Med.-Biologicheskyy Vestnik Im. Akad. I.P. Pavlova*, 2010, no. 4, pp. 34–45. (In Russ.)
5. Alvarez-Diaz A., Hilario E. Hypoxic-ischemic injury in the immature brain – key vascular and cellular players. *Neonatology*, 2007, vol. 92, pp. 227–235.
6. Bartha A.I., Foster-Barber A., Miller S.P. et al. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatric Research*, 2004, vol. 56, no. 6, pp. 960–966.
7. Brandon J.D., Cesar R., Wing M. et al. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, vol. 16, pp. 22368–22401.
8. Caringo A., Tesoriero L., Cayabyab R. et al. Constitutive IL-10 expression by lung inflammatory cells and risk for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res.*, 2007, vol. 61, pp. 197–202.
9. Covert R., Kohn J., Yousefzadeh D. et al. Thalamostriate vasculopathy in neonates in the MagNET trial: association with placental funicitis and intraventricular hemorrhage. *Pediatr. Res.*, 1999, vol. 45, no. 4, pp. 192A.
10. Davidson D., Miskolci V., Clark D.C. et al. Interleukin-10 production after pro-inflammatory stimulation of neutrophils and monocytic cells of the newborn. Comparison to exogenous interleukin-10 and dexamethasone levels needed to inhibit chemokine release. *Neonatology*, 2007, vol. 92, no. 2, pp. 127–133.
11. Debeaux A. C., Maingay J.P., Ross J.A. et al. Interleukin-4 and interleukin-10 increase endotoxin-stimulated human umbilical vein endothelial cell interleukin-8 release. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1995, vol. 15, pp. 441–445.
12. Fudong L., Louise D. McCullough. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2013, vol. 34, pp. 1121–1130.
13. Grua A.J., Reis A., Bugge F. et al. Monocyte function and plasma levels of interleukin-8 in acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.*, 2001, vol. 192, pp. 41–47.
14. Haque K.N. Definitions of blood stream infection in the newborn. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2005, vol. 6, pp. 545–549.

15. Jing L., Ying H.C., Hang F.M. et al. The Role and Mechanisms of IL-6, IL-8 and TNF- α for regulating cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // *J. Turkish-German Gynecol Assoc.* – 2007. – Vol. 8, № 1. – P. 63–66.
16. Lee S.E., Romero R., Kim C.J. et al. Funisitis in term pregnancy is associated with microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic inflammation // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2006. – Vol. 19, № 11. – P. 693–697.
17. McAdams R., Juul S.E. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury // Hindawi Publishing Corporation. *Neurology Research International*. – Vol. 2012. Article ID 561494, 15 pages doi:10.1155/2012/56149.
18. Mittendorf R., Montag A.G., MacMillan W. et al. Components of the systemic fetal inflammatory response syndrome as predictors of impaired neurologic outcomes in children // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1438–1446.
19. Mukaida N., Matsumoto T., Yokoi K. et al. Inhibition of neutrophil-mediated acute inflammation injury by an antibody against interleukin-8 // *Inflamm Res.* – 1998. – Vol. 47 (Suppl. 3). – P. 151–157.
20. Naccasha N., Hinson R., Montag A. et al. Association between funicitis and elevated interleukin-6 in cord blood // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97. – P. 220–224.
21. O'Callaghan E., Sharm P., Takei N. et al. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic // *Lancet*. – 1991. – Vol. 337. – P. 1248.
22. Paananen R., Husa A.K., Vuolteenaho R. et al. Blood cytokines during perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 154, № 1. – P. 39–43e3.
23. Pacora P., Chaiworapongsa T., Maymon E. et al. Funicitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome // *J. Maternal-Fetal Neonat. Med.* – 2002. – Vol. 11. – P. 18–25.
24. Romero R., Mazor M. Infection and preterm labor // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol. 31. – P. 553–584.
25. Shervin C., Broadbent R., Young S. et al. Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute-phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis // *Am. J. Perinatol.* – 2008. – Vol. 25, № 10. – P. 629–636.
26. Vintzeles A., Campbell W., Nochimson D. et al. The fetal biophysical profile in patients with premature rupture of membranes – an early predictor of fetal infection // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol. 152, № 5. – P. 510–516.
27. Whalen M.J., Doughty L.A., Carlos T.M. et al. Intracellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in the plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, № 7. – P. 2600–2607.
28. Wintermark P., Boyd T., Gregas M.C. et al. Placental pathology in asphyxiated newborns meeting the criteria for therapeutic hypothermia // *J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, № 6. – P. 579.e1–9.
29. Yoon B.H., Romero R., Park J.S. et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years // *Am. J. Obstetrics and Gynecology*. – 2000. – Vol. 182, № 3. – P. 675–681.
15. Jing L., Ying H.C., Hang F.M. et al. The Role and Mechanisms of IL-6, IL-8 and TNF- α for regulating cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Turkish-German Gynecol Assoc.*, 2007, vol. 8, no. 1, pp. 63–66.
16. Lee S.E., Romero R., Kim C.J. et al. Funisitis in term pregnancy is associated with microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic inflammation. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2006, vol. 19, no. 11, pp. 693–697.
17. McAdams R., Juul S.E. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury. Hindawi Publishing Corporation. *Neurology Research International*, vol. 2012, Article ID 561494, 15 pages doi:10.1155/2012/56149.
18. Mittendorf R., Montag A.G., MacMillan W. et al. Components of the systemic fetal inflammatory response syndrome as predictors of impaired neurologic outcomes in children. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, vol. 18, pp. 1438–1446.
19. Mukaida N., Matsumoto T., Yokoi K. et al. Inhibition of neutrophil-mediated acute inflammation injury by an antibody against interleukin-8. *Inflamm Res.*, 1998, vol. 47, suppl. 3, pp. 151–157.
20. Naccasha N., Hinson R., Montag A. et al. Association between funicitis and elevated interleukin-6 in cord blood. *Obstet. Gynecol.*, 2001, vol. 97, pp. 220–224.
21. O'Callaghan E., Sharm P., Takei N. et al. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet*, 1991, vol. 337, pp. 1248.
22. Paananen R., Husa A.K., Vuolteenaho R. et al. Blood cytokines during perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.*, 2009, vol. 154, no. 1, pp. 39–43e3.
23. Pacora P., Chaiworapongsa T., Maymon E. et al. Funicitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J. Maternal-Fetal Neonat. Med.*, 2002, vol. 11, pp. 18–25.
24. Romero R., Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1988, vol. 31, pp. 553–584.
25. Shervin C., Broadbent R., Young S. et al. Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute-phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis. *Am. J. Perinatol.*, 2008, vol. 25, no. 10, pp. 629–636.
26. Vintzeles A., Campbell W., Nochimson D. et al. The fetal biophysical profile in patients with premature rupture of membranes – an early predictor of fetal infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985, vol. 152, no. 5, pp. 510–516.
27. Whalen M.J., Doughty L.A., Carlos T.M. et al. Intracellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in the plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure. *Crit. Care Med.*, 2000, vol. 28, no. 7, pp. 2600–2607.
28. Wintermark P., Boyd T., Gregas M.C. et al. Placental pathology in asphyxiated newborns meeting the criteria for therapeutic hypothermia. *J. Obstet. Gynecol.*, 2010, 203, no. 6, pp. 579.e1–9.
29. Yoon B.H., Romero R., Park J.S. et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am. J. Obstetrics and Gynecology*, 2000, vol. 182, no. 3, pp. 675–681.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФПО ФГБОУ ВПО «Курский государственный
медицинский университет» МЗ РФ,
305005, г. Курск, просп. Вячеслава Клыкова, д. 100.

Сергеева Вера Алексеевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии.
Тел.: 8 (4712) 32–50–33.
E-mail: verasergeeva1973@icloud.com

Петренко Наталья Сергеевна

аспирант кафедры анестезиологии,
реаниматологии и интенсивной терапии ФПО.
Тел.: 8 (4712) 52–99–09.
E-mail: nata.petrenkova@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Kursk State Medical University,
100, Vyacheslava Klykova Ave.,
Kursk, 305005.

Vera A. Sergeeva

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Phone: +7 (4712) 32-50-33.
Email: verasergeeva1973@icloud.com

Natalya S. Petrenkova

Post Graduate Student of Anesthesiology and Intensive Care
Department of Professional Development Faculty.
Phone: +7 (4712) 52-99-09.
Email: nata.petrenkova@yandex.ru

Александрович Юрий Станиславович

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии-реаниматологии и неотложной
педиатрии ФП и ДПО.
E-mail: jalex1963@mail.ru

Yury S. Aleksandrovich

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency
Pediatrics Department within
Professional Development Unit.
Email: jalex1963@mail.ru