

## Динамика провоспалительных цитокинов у детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью, в зависимости от течения раннего периода адаптации

Г.В. Якорнова, И.И. Ремизова, Г.Н. Чистякова, Л.С. Устьянцева

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества», Екатеринбург

## Time course of changes in proinflammatory cytokines in infants born to women with complicated pregnancy in relation to the course of an early adaptation period

G.V. Yakornova, I.I. Remizova, G.N. Chistyakova, L.S. Ustyantseva

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Yekaterinburg

**Цель:** оценить динамику провоспалительных цитокинов в периоде ранней неонатальной адаптации у новорожденных детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью. Обследованы 57 доношенных новорожденных от женщин с осложненной беременностью, в том числе 12 детей с неосложненным течением раннего неонатального периода; 24 новорожденных с начальными проявлениями дезадаптации и 21 ребенок с осложненным течением раннего периода адаптации, завершившимся развитием перинатальной патологии. Группу сравнения составили 42 ребенка с физиологическим течением раннего периода адаптации. Определение уровня интерлейкинов (IL)-1 $\beta$ , -6 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) в пуповинной и периферической крови проводили в 1–3-и и 5–7-е сутки жизни методом иммуноферментного анализа. Наиболее высокая концентрация IL-6 и TNF- $\alpha$  в пуповинной крови отмечена при неосложненном течении раннего неонатального периода. При этом содержание IL-6 снижается на протяжении первой недели жизни, а уровень TNF- $\alpha$  не изменяется. Концентрация IL-1 $\beta$  не отличается от значений у здоровых детей. При начальных проявлениях дезадаптации содержание IL-1 $\beta$  в пуповинной крови сопоставимо с показателями здоровых детей, повышение концентрации IL-6 и TNF- $\alpha$  менее выражено, чем у новорожденных с неосложненным периодом адаптации. В динамике раннего неонатального периода уровень IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  статистически значимо возрастает. Выраженные нарушения периода ранней адаптации, завершившиеся развитием заболевания, сопровождаются повышением в пуповинной крови содержания IL-1 $\beta$  и IL-6 при отсутствии изменений со стороны TNF- $\alpha$ . Повышенная продукция IL-6 сохраняется до 5–7-х суток жизни, уровень TNF- $\alpha$  в динамике раннего неонатального периода достоверно повышается, а содержание IL-1 $\beta$  к 5–7-м суткам жизни снижается.

**Ключевые слова:** дети, осложнения беременности, преэклампсия, нарушение ранней неонатальной адаптации, цитокины.

**Objective:** to estimate the time course of changes in proinflammatory cytokines during early neonatal adaptation in infants born to women with complicated pregnancy. The authors examined 57 full-term infants born to women with complicated pregnancy, including 12 babies with the uncomplicated course of an early neonatal period, 24 neonates with the initial manifestations of maladjustment, and 21 infants with the complicated course of an early adaptation period that culminated in perinatal abnormality. A comparison group included 42 babies with the physiological course of an early adaptation period. The umbilical cord and peripheral blood levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  were determined by an enzyme immunoassay on 1–3 and 5–7 days of life. The highest umbilical cord blood concentrations of IL-6 and TNF- $\alpha$  were noted in the uncomplicated course of an early neonatal period. At the same time, the level of IL-6 decreased within the first week of life and that of TNF- $\alpha$  was unchanged. The concentration of IL-1 $\beta$  did not differ from that in the healthy babies. With the initial manifestations of maladjustment, the umbilical cord blood content of IL-1 $\beta$  was comparable with that in the healthy infants, the elevation in the concentrations of IL-6 and TNF- $\alpha$  was less pronounced than that in the neonates with an uncomplicated adaptation period. There was a statistically significant increase in IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  levels in the dynamics of an early neonatal period. Obvious early maladjustment culminating in a disease was accompanied by elevated umbilical cord blood IL-1 $\beta$  and IL-6 levels with no changes in TNF- $\alpha$ . IL-6 hyperproduction persisted as long as 5–7 days of life; the level of TNF- $\alpha$  significantly increased in the dynamics of an early neonatal period and that of IL-1 $\beta$  decreased at 5–7 days of life.

**Key words:** infants, pregnancy complications, preeclampsia, early neonatal maladjustment cytokines.

**О**пределение диагностических критериев нарушения адаптации детей к новым условиям существования в раннем неонатальном периоде имеет важное значение для формирования качества здо-

ровья ребенка, становления его иммунной системы, адекватного «иммунного старта» на этапе постнатального онтогенеза [1–6]. Учитывая, что именно качество здоровья матери является определяющим фактором при вынашивании и рождении здорового потомства, в особом внимании в раннем неонатальном периоде нуждаются дети, родившиеся у женщин с различными видами патологии беременности [7–12]. Процесс перехода новорожденных к внеутробному существованию может значительно варьировать в зависимости от темпа развития нейроэндокринного и иммунного адаптационного регуляторного комплекса индивидуума. На уровне организма именно цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими си-

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 4:50–56

**Адрес для корреспонденции:** Якорнова Галина Валерьевна – к.м.н., в.н.с. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества

Устьянцева Людмила Станиславовна – м.л.н.с. того же отделения

Ремизова Ирина Ивановна – к.б.н., ст.н.с. отделения биохимических методов исследования того же учреждения

Чистякова Гузель Нуховна – д.м.н., проф., рук. отделения иммунологии и микробиологии того же учреждения

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

стемами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций. На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что ключевую роль во взаимосвязи между иммунной системой и центральным звеном стресс-системы играют такие цитокины, как интерлейкины (IL)-1 $\beta$ , -6 и фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ).

**Цель исследования:** оценить динамику провоспалительных цитокинов в периоде ранней неонатальной адаптации у новорожденных детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью.

### Характеристика детей и методы исследования

Изучены результаты клинического и лабораторного обследования 70 доношенных новорожденных детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью. В зависимости от течения раннего неонатального периода новорожденные были разделены на три группы. При формировании групп учитывали клиническое течение ранней неонатальной адаптации – наличие симптомов пограничных и патологических состояний. Оценка характера течения адаптации новорожденных в раннем неонатальном периоде (физиологическая адаптация, пограничные состояния и развитие патологических симптомокомплексов) проводилась в соответствии с рекомендациями, предложенными И.С. Цыбульской (1986) и Н.П. Шабаловым (1997).

В 1-ю группу вошли 12 новорожденных с неосложненным течением раннего неонатального периода, во 2-ю группу – 24 ребенка с начальными проявлениями дезадаптации, характеризующимися длительными сроками и выраженностью проявлений пограничных с нормой состояний; в 3-ю группу – 26 детей с осложненным течением раннего периода адаптации, завершившимся развитием перинатальной патологии, что потребовало дальнейшего обследования и перевода на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных.

Группу сравнения составили 42 ребенка с неосложненным течением раннего периода адаптации, родившиеся от условно здоровых женщин. Формирование групп основывалось на принципе случайной выборки. Учитывались критерии включения и исключения.

Критерии включения: доношенные новорожденные от женщин с гестационной гипертензией, преэклампсией. Критерии исключения: недоношенные дети; дети от матерей с другой тяжелой экстрагенитальной патологией, влияющей на функции плаценты; новорожденные с врожденными пороками развития и хромосомными заболеваниями; дети от многоплодной беременности.

Определялись биохимические показатели (уровень глюкозы, билирубина) на анализаторах Sapphire 40 (Япония), SpotChem EZ (Япония), забор венозной (пуповинной) крови осуществлялся в 1-е сутки жизни. Содержание IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  оценивали с помощью коммерческих тест-систем ProCon («Протеиновый контур»,

Санкт-Петербург), концентрацию IL-6 – с помощью набора реагентов фирмы «Eurogenetics» (Бельгия). Исследования проводились трехкратно: в первые минуты жизни (пуповинная кровь), в 1–3-и и на 5–7-е сутки жизни. Учет результатов осуществляли при помощи восьмиканального плащечного фотометра «Мультискан – МСС/340» Labsystems (Финляндия).

Нейросонографические исследования выполняли на аппарате «Panther» B&K Medical (Дания) на 3-и сутки жизни новорожденных.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, от всех женщин получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и использование биологических материалов (своего и ребенка) в научных целях.

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием программы Statistica 6.0. Результаты исследования выражали в виде средней величины ( $M$ ), ошибки средней ( $m$ ) и стандартного отклонения ( $\delta$ ). При нормальном распределении признаков сравнение средних значений показателей в группах проводилось по критерию Стьюдента для независимых выборок с поправкой на различие дисперсий. При множественном сравнении (трех и более групп) использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна–Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке уровня значимости ( $p$ ). С учетом поправки Бонферрони между тремя группами статистически значимые различия принимали  $< 0,017$ , при попарном сравнении трех групп –  $< 0,025$  и четырех групп –  $< 0,017$ .

### Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что акушерский анамнез женщин, родивших детей с неосложненным течением раннего периода адаптации ( $n=12$ ), в большинстве случаев – в 83,33%<sup>1</sup> – был отягощен гестационной гипертензией. У 2 женщин этой группы диагностирована преэклампсия умеренной (8,33%), а также тяжелой (8,33%) степени.

У матерей, дети которых имели начальные проявления дезадаптации и осложненное течение раннего неонатального периода, преобладала преэклампсия умеренной степени тяжести (41,67 и 52,38% во 2-й и 3-й группах соответственно, различие с 1-й группой  $p<0,017$ ), тяжелая преэклампсия отмечалась у 3 (12,5%) женщин 2-й группы и у 2 (9,52%) матерей 3-й группы. Гестационная гипертензия выявлялась в 45,83 и 38,1% случаев соответственно. Необходимо отметить, что раннее развитие преэклампсии в 3,4 и 2,3 раза чаще отмечалось у женщин 3-й группы (28,57% против 8,33 и 12,5% в 1-й и 2-й группах;  $p>0,05$  в обоих случаях).

<sup>1</sup> Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей менее 100.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных детей ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа детей ( $n=57$ )		
	1-я ( $n=12$ )	2-я ( $n=24$ )	3-я ( $n=21$ )
Пол м/ж, абс.	5/7	11/13	12/9
Гестационный возраст, нед	39,1±0,51	38,87±0,87	38,33±0,85
Масса тела, г	3415,25±231,75	3118,52±359,23	3286,75±479,23
Длина тела, см	51,54±1,41	50,88±1,38	50,62±1,81
Оценка по шкале Апгар, баллы:			
на 1-й минуте жизни	7,15±0,38	6,87±0,48	6,62±0,77
на 5-й минуте жизни	7,88±0,11	7,84±0,40	7,57±0,51

Таблица 2. Основные клинические симптомы повреждения нервной системы

Патологический симптом	Группа детей ( $n=57$ )					
	1-я ( $n=12$ )		2-я ( $n=24$ )		3-я ( $n=21$ )	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повышенная реакция на осмотр	8	66,67	9	37,5	5	23,81
Тремор конечностей	7	58,33	6	25,0	3	14,29*
Гиперестезии	0	0	2	8,33	5	23,81
Спонтанный рефлекс Моро	0	0	4	16,67	5	23,81
Вялая реакция на осмотр	0	0	9	37,5*	13	61,90*
Снижение физиологических рефлексов	5	41,67	14	58,33	13	61,90
Мышечная дистония	5	41,67	13	54,17	3	14,29
Гипотония	3	25,0	7	29,17	10	47,62
Снижение двигательной активности	0	0	5	20,83	11	52,38*
Эквиваленты судорожной готовности	0	0	0	0	2	9,52

Примечание. \* – статистически значимые различия с 1-й группой ( $p < 0,025$ ).

Течение беременности у половины женщин сравнимых групп осложнялось угрозой прерывания (41,67, 62,5 и 52,38% соответственно по группам), острыми респираторными заболеваниями в различные сроки гестации (58,33, 45,83 и 52,38% соответственно), плацентарной недостаточностью (41,67, 66,67 и 57,14% соответственно) в основном компенсированной формы. Субкомпенсированная форма у матерей 2-й и 3-й групп отмечалась в 8,33 и 19,05% случаев. Статистически значимых различий между группами женщин не выявлено.

Группы детей, включенных в исследование, были сопоставимы по сроку гестации, полу, возрасту, массе и длине тела, оценке по шкале Апгар (табл. 1;  $p > 0,05$ ). При оценке клинического состояния диагноз асфиксии умеренной степени тяжести ставился большинству обследованных новорожденных 1–3-й группы (в 58,33, 66,67 и 61,9% случаев соответственно). Асфиксия тяжелой степени отмечалась у детей 2-й и 3-й групп в 12,5 и 23,81% наблюдений.

В результате перенесенной асфиксии у наблюдавшихся новорожденных определялись следующие клинические симптомы поражения ЦНС. В клинической

картине раннего неонатального периода у детей 1-й группы в 1,8 и 2,8 раза чаще в сравнении с новорожденными 2-й и 3-й групп наблюдалась повышенная реакция на осмотр ( $p_{1-2} > 0,05$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ), тремор конечностей ( $p_{1-2} > 0,05$ ;  $p_{1-3} < 0,025$ ). Гиперестезий, эквивалентов судорожной готовности в этой группе не отмечалось (табл. 2).

В клинической картине у детей 2-й и 3-й групп статистически значимо чаще, чем в 1-й группе, регистрировалась вялая реакция на осмотр ( $p_{1-2} < 0,025$ ). Частота снижения физиологических рефлексов у всех обследованных новорожденных была сопоставима ( $p_{1-2, 1-3} > 0,05$ ). Гиперестезии кожных покровов и спонтанный рефлекс Моро отмечались только у детей 2-й и 3-й групп. Эквиваленты судорожной готовности зафиксированы у 2 детей 3-й группы ( $p_{1-2, 1-3} > 0,05$ ). Снижение двигательной активности достоверно чаще наблюдалось у новорожденных 3-й группы ( $p_{1-3} < 0,025$ ).

По данным нейросонографического исследования легкая перивентрикулярная ишемия и морфофункциональная незрелость выявлены у 2 (16,67%) детей 1-й группы. Перивентрикулярное кровоизлияние

ние в стадии рассасывания отмечено только у одного (8,33%) ребенка, и еще у одного — врожденная асимметричная дилатация бокового желудочка.

У детей с начальными проявлениями дезадаптации и осложненным течением раннего неонатального периода отмечалась перивентрикулярная ишемия II степени и признаки морфофункциональной незрелости: во 2-й группе у 29,17% (в обоих случаях различия с 1-й группой  $p>0,05$ ) и в 3-й группе у 57,14% (в обоих случаях различия с 1-й группой  $p<0,025$ ). Перивентрикулярные кровоизлияния с формированием псевдокист и асимметричная венкулодилатация желудочковой системы выявлены у 8,33 и 4,17% детей 2-й группы, а также у 9,52 и 4,76% новорожденных 3-й группы соответственно.

У 14,29% детей 3-й группы был выявлен диффузный отек мозга; у 9,52% — дислокация спинного мозга в канале. Подчеркнутость сосудов подкорковых ганглиев и «эхопозитивные» включения обнаружены у 5 (23,81%) детей.

Физиологическая желтуха диагностирована у 5 (41,67%) новорожденных 1-й группы, у 12 (1/3) детей 2-й группы и 12 (57,14%) новорожденных 3-й группы. Раннее начало желтухи (первые 24 ч жизни) достоверно чаще отмечено у новорожденных 2-й и 3-й групп в сравнении с 1-й группой (37,5 и 38,09%; против 0%;  $p<0,025$  в обоих случаях). Гипербилирубинемия смешанной этиологии (уровень непрямого билирубина в сыворотке крови  $>250,0$  мкмоль/л) отмечалась толь-

ко у новорожденных 3-й группы (у 19,05%;  $p>0,05$ ). Токсическая эритема отмечена у 8,33 и 14,29% новорожденных 2-й и 3-й групп. Гипогликемия (уровень в крови менее 2,2 ммоль/л) при рождении диагностирована у 3 детей 2-й и 3-й группы — 12,5 и 14,29% случаев соответственно.

Несмотря на то что все дети были доношенными и имели нормативные массоростовые показатели, у части из них диагностированы расстройства терморегуляции, что потребовало выхаживания в течение 2–3 сут в условиях клинического инкубатора или термодокваторов. Достоверно чаще нарушения терморегуляции отмечены у новорожденных 2-й и 3-й групп — у 41,67 и 76,19% соответственно, против 0% — в 1-й группе ( $p<0,025$ ).

В раннем неонатальном периоде на фоне гипоксического повреждения ЦНС у 52,38% новорожденных 3-й группы выявлялся синдром нарушения перфузии тканей — выраженная бледность кожных покровов, серый колорит кожи, термолабильность, вялость. У детей 1-й и 2-й групп данного синдрома не выявлено ( $p<0,01$ ).

Инфекционно-воспалительные заболевания в раннем неонатальном периоде у новорожденных 3-й группы были представлены: гнойным конъюнктивитом — у 6 (28,57%) детей, ринитом — у 11 (52,38%), внутриутробной пневмонией — у 2 (9,52%), нейроинфекцией не уточненной этиологии — у 1 (4,76%), омфалитом — у 6 (28,57%), энтероколитом — у 5 (23,81%). Инфекция

Таблица 3. Содержание цитокинов в сыворотке крови (в пг/мл) у новорожденных, родившихся у женщин с осложненным течением беременности, в динамике раннего периода адаптации ( $M\pm\sigma$ )

Показатель	Период	Группа детей				
		1-я (n=12)	2-я (n=24)	3-я (n=21)	сравнения (n=42)	p между группами
IL-1 $\beta$	Пуповинная кровь	8,6 $\pm$ 1,2	7,0 $\pm$ 0,6	12,7 $\pm$ 2,8*	8,6 $\pm$ 3,2	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
	1–3-и сутки жизни	7,9 $\pm$ 1,7	18,5 $\pm$ 8,3** $\uparrow$	10,9 $\pm$ 1,7*	8,4 $\pm$ 1,5	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
	5–7-е сутки жизни	8,1 $\pm$ 0,9	24,8 $\pm$ 8,5** $\uparrow$	8,0 $\pm$ 2,2** $\uparrow$	8,5 $\pm$ 1,1	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}<0,01$
IL-6	Пуповинная кровь	198,2 $\pm$ 77,1*	103,4 $\pm$ 69,2** $\uparrow$	21,2 $\pm$ 6,4*	14,3 $\pm$ 8,2	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
	1–3-и сутки жизни	40,6 $\pm$ 10,8* $\downarrow$	289,0 $\pm$ 78,5** $\uparrow$	129,4 $\pm$ 85,7** $\uparrow$	9,0 $\pm$ 4,7 $\downarrow$	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
	5–7-е сутки жизни	28,3 $\pm$ 10,9* $\downarrow$	307,0 $\pm$ 98,7** $\uparrow$	49,5 $\pm$ 13,1** $\uparrow$	10,3 $\pm$ 4,9 $\downarrow$	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
TNF- $\alpha$	Пуповинная кровь	54,8 $\pm$ 25,6*	21,1 $\pm$ 8,7*	18,7 $\pm$ 6,3	16,2 $\pm$ 6,0	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$
	1–3-и сутки жизни	60,6 $\pm$ 22,8*	148,0 $\pm$ 51,6** $\uparrow$	40,3 $\pm$ 15,7** $\uparrow$	14,9 $\pm$ 7,1	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
	5–7-е сутки жизни	50,4 $\pm$ 28,3*	208,2 $\pm$ 78,5** $\uparrow$	158,0 $\pm$ 6,8** $\uparrow$	11,6 $\pm$ 6,3 $\downarrow$	$p_{1-2,3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$

Примечание.\* ( $p<0,01$ ) статистически значимые различия с группой сравнения;  $\uparrow\downarrow$  статистически значимые различия в содержании цитокинов относительно показателей пуповинной крови ( $p<0,01$ ).

мочевыделительной системы наблюдалась у 2 (9,52%) детей. Сочетание вышеназванной инфекционной патологии отмечено у 15 (71,43%) новорожденных 3-й группы, тогда как у детей 1-й и 2-й групп инфекционные заболевания не были выявлены.

После консультации генетика у 2 (9,52%) детей 3-й группы диагностированы синдромы Гольденхара и Клиппеля—Паркса—Вебера.

Таким образом, доношенные новорожденные, родившиеся у женщин с осложненной беременностью, нуждаются в особо пристальном внимании в периоде ранней неонатальной адаптации, так как для них характерна высокая частота синдрома дезадаптации и реализации инфекционного процесса.

Развитие клинических проявлений гестационной гипертензии и преэклампсии сопряжено по времени с возникновением системной воспалительной реакции, которая сопровождается усилением синтеза провоспалительных цитокинов в организме матери, что имеет место, хотя и в меньшей степени, при нормальном течении беременности [13, 14]. Для оценки характера адаптационных процессов у детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью, проведено исследование уровня цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  в динамике раннего неонатального периода (табл. 3).

Проведенные исследования показали, что у детей, родившихся у женщин с патологически протекавшей беременностью и неосложненным течением раннего неонатального периода (1-я группа), уровень IL-1 $\beta$  в пуповинной крови не отличался от показателей группы сравнения, а содержание IL-6 и TNF- $\alpha$  статистически значимо превышало параметры у здоровых детей. Аналогичные изменения в содержании провоспалительных цитокинов выявлены у новорожденных с начальными признаками дезадаптации (2-я группа). У детей с осложненным течением раннего периода адаптации, завершившейся развитием перинатальной патологии (3-я группа), отмечалось достоверное повышение уровня IL-1 $\beta$  и IL-6, при этом содержание TNF- $\alpha$  было сопоставимо с параметрами у здоровых детей. Необходимо отметить, что максимальные значения концентрации IL-6 и TNF- $\alpha$  в пуповинной крови были выявлены у детей 1-й группы.

В 1–3-и сутки жизни у детей 1-й группы концентрация IL-1 $\beta$  не изменялась, содержание TNF- $\alpha$  оставалось стабильно высоким, а уровень IL-6 статистически значимо снижался относительно показателей пуповинной крови, хотя и превышал показатели у новорожденных группы сравнения. У детей 2-й группы в данный период обнаружено усиление продукции всех изучаемых цитокинов по сравнению с показателями пуповинной крови, а у новорожденных 3-й группы, зарегистрирована достоверная тенденция к повышению концентрации IL-6 и TNF- $\alpha$  при неизменно высоком уровне IL-1 $\beta$ . Обращает на себя внимание факт выявления наиболее высо-

ких показателей концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  у детей с начальными проявлениями дезадаптации в 1–3-и сутки жизни.

К завершению раннего неонатального периода у детей 1-й группы содержание IL-6 превышало параметры группы сравнения, хотя и отмечалась достоверная тенденция к его снижению. Уровень TNF- $\alpha$  оставался высоким, концентрация IL-1 $\beta$  – низкой. У новорожденных 2-й группы содержание IL-1 $\beta$  и IL-6 сохранялось на высоком уровне, а концентрация TNF- $\alpha$  продолжала повышаться. У детей 3-й группы содержание IL-1 $\beta$  снижалось до уровня у здоровых новорожденных, концентрация IL-6 и TNF- $\alpha$  статистически значимо превышала показатели группы сравнения, при этом уровень IL-6 значимо снижался относительно первоначального уровня, а уровень TNF- $\alpha$  – повышался.

### Заключение

Иммунологические показатели пуповинной крови характеризуют состояние иммунной системы при рождении, что может предопределять в дальнейшем характер иммунных реакций в условиях внеутробного существования.

Максимальное повышение уровня IL-6 и TNF- $\alpha$  в пуповинной крови у новорожденных с неосложненным течением раннего периода адаптации может быть обусловлено их высокой концентрацией в периферической крови и плацентарной ткани беременных женщин [15, 16], у которых формирование патологического процесса происходило в III триместре гестации. Отсутствие достоверных различий в концентрации IL-1 $\beta$  в этой группе новорожденных свидетельствует о включении компенсаторных механизмов, направленных на ограничение развития воспалительных реакций, что подтверждается высоким сывороточным содержанием IL-6, дающего супрессивный эффект по отношению к IL-1 $\beta$ . Сохранение повышенного уровня TNF- $\alpha$  у детей 1-й группы также может давать защитный эффект, опосредованный вирусиндуцированной модуляцией программы апоптотической гибели клеток. В таких случаях под влиянием TNF- $\alpha$  стимулируется образование оксида азота (NO), который активно соединяется с железосодержащими ферментами бактерий, чем иммобилизует или убивает их [17, 18].

Наиболее высокие показатели концентрации изучаемых провоспалительных цитокинов, выявленные у новорожденных с начальными проявлениями дезадаптации в 1–3-и сутки жизни и сохраняющиеся на повышенном уровне до 5–7-х суток жизни, свидетельствуют об активации функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагального звена. Это, вероятно, обусловлено более выраженными нарушениями со стороны ЦНС (перивентрикулярная ишемия II степени, перивентрикулярные кровоизлияния), чем у детей 1-й группы. Полученные нами

результаты согласуются с данными других исследователей, указывающих на роль провоспалительных цитокинов в формировании неврологической патологии [19, 20].

Отсутствие значимых изменений со стороны продукции TNF- $\alpha$  в пуповинной крови новорожденных с осложненным течением раннего периода адаптации, а также более низкий уровень IL-6 при повышенном содержании IL-1 $\beta$  относительно аналогичных показателей у детей 1-й и 2-й групп свидетельствуют об истощении иммунных механизмов адаптации уже к моменту рождения, что может быть связано с ранним началом развития патологического процесса у матери. Следствием этого является высокий процент инфекционно-воспалительных заболеваний, регистрируемых у детей 3-й группы в раннем неонатальном периоде.

Таким образом, на основании полученных результатов исследования можно заключить, что течение раннего периода адаптации у детей, родившихся у женщин с осложненным течением беременности, сопровождается определенными типами иммунного реагирования. При неосложненном течении раннего

неонатального периода у детей, рожденных женщинами с патологически протекающей беременностью, отмечаются наиболее высокие концентрации IL-6 и TNF- $\alpha$  в пуповинной крови при отсутствии статистически значимых различий в содержании IL-1 $\beta$ . При этом уровень IL-6 снижается на протяжении первой недели жизни, а концентрация TNF- $\alpha$  не изменяется.

При начальных проявлениях дезадаптации содержание IL-1 $\beta$  в пуповинной крови сопоставимо с показателями у здоровых детей, концентрация IL-6 и TNF- $\alpha$  повышена. В динамике раннего неонатального периода уровень IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  статистически значимо возрастает.

Выраженные нарушения периода ранней адаптации, завершившиеся развитием перинатальной патологии, сопровождаются повышением в пуповинной крови содержания IL-1 $\beta$  и IL-6 при отсутствии изменений со стороны TNF- $\alpha$ . Концентрация TNF- $\alpha$  в динамике раннего неонатального периода достоверно увеличивается, повышенная продукция IL-6 сохраняется до 5–7-х суток жизни, а содержание IL-1 $\beta$  к 5–7-м суткам жизни снижается до уровня у здоровых детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов А.А. Варианты адаптационных реакций новорожденных в зависимости от выраженности компенсаторно-приспособительных реакций плаценты при гестозе. Успехи современного естествознания 2009; 2: 37–38. (Danilov A.A. Variants of adaptive responses of newborns, depending on the severity of compensatory-adaptive reactions of the placenta in gestosis. Uspеhi sovremennogo estestvoznaniya 2009; 2: 37–38.)
2. Гриценко В.А., Вялкова А.А., Азарова Е.В., Гриценко Я.В. Клинико-анамнестическая и микробиологическая характеристика с разным характером ранней неонатальной адаптации. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2009; 3: 38–46. (Gricenko V.A., Vjalkova A.A., Azarova E.V., Gricenko Ja.V. Clinical-anamnestic and microbiological characteristics with different types of neonatal adaptation. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» 2009; 3: 38–46.)
3. Яхамова Н.Н., Чеснокова Н.П. Состояние иммунного статуса новорожденного при осложненном гестозом течении беременности у матери. Вестн новых мед технол 2009; 16: 1: 99–100. (Jahamova N.N., Chesnokova N.P. State of the immune status of the newborn in preeclampsia complicated pregnancy in mothers. Vestn novyh med tehnol 2009; 16: 1: 99–100.)
4. Федерякина О.Б., Виноградов А.Ф., Горшкова М.А., Шелгунова И.В. Оценка уровня сывороточного неоптерина у детей при рождении и в период адаптации к внеутробной жизни. Вестн новых мед технол 2012; 19:1: 54–57. (Federjakina O.B., Vinogradov A.F., Gorshkova M.A., Shelgunova I.V. Evaluation of serum neopterin in children at birth and during the period of adaptation to extrauterine life. Vestn novyh med tehnol 2012; 19:1: 54–57.)
5. Фазлеева Л.К. Состояние гомеостаза у детей при гестозе беременных. Казань: Астория, 2013; 175. (Fazleeva L.K. Homeostasis in children with preeclampsia in pregnancy. Kazan': Astoriya, 2013; 175.)
6. Sohlberg E., Saghafian-Hedengren S., Bachmayer N. et al. Preeclampsia affects cord blood NK cell expression of activation receptors and serum cytokine levels but not CD14 monocyte characteristics Am J Reprod Immunol. 2014; 71: 2: 178–188.
7. Чеснокова Н.П., Яхамова Н.Н., Архангельский С.М. О роли нарушений иммунного статуса матери и плода в патогенезе гестоза. Саратов научно-мед журн 2008; 22: 4: 26–29. (Chesnokova N.P., Jahamova N.N., Arhangel'skij S.M. On the role of disturbances in the immune status of the mother and fetus in the pathogenesis of preeclampsia. Sarat nauchno-med zhurn 2008; 22: 4: 26–29.)
8. Литвинова А.М., Чистякова Г.Н., Захарова С.Ю., Занина Е.В. Хроническая артериальная гипертензия в период беременности: влияние на плод, последствия для новорожденного (обзор литературы). Урал мед журн 2010; 5: 70–75. (Litvinova A.M., Chistjakova G.N., Zaharova S.Ju., Zanina E.V. Chronic hypertension in pregnancy: effects on the fetus, the consequences for the newborn (literature review). Ural med zhurn 2010; 5: 70–75.)
9. Каспарова А.Э. Показатели адаптации и заболеваемости новорожденных и детей первых лет жизни при развитии фетоплацентарной и кардиоплацентарной недостаточности на фоне внутриутробного инфицирования и преэклампсии. Вopr практ педиат 2013; 3:18–25. (Kasparova A.E. Indicators of adaptation and neonatal morbidity and children first years of life in the development of placental and cardioplatsentarnoy failure with intrauterine infection and pre-eclampsia. Vopr prakt pediat 2013; 3: 18–25.)
10. Жернаков Е.В. Состояние новорожденных детей и детей первого года жизни у женщин Белгородской области с преэклампсией тяжелой степени, осложнившейся беременностью. Научные ведомости 2014; 182: 11: 15–18. (Zhernakov E.V. Condition of newborns and infants in the first year of life in women with pre-eclampsia Belgorod region severe complicating pregnancy. Nauchnye ведомosti 2014; 182: 11: 15–18.)
11. Gasim T. Gestational diabetes mellitus: maternal and perinatal outcomes in 220 Saudi women. Oman Med J 2012; 27: 2: 140–144.

12. *Cotechini T., Komisarenko M., Sperou A. et al.* Graham Inflammation in rat pregnancy inhibits spiral artery remodeling leading to fetal growth restriction and features of preeclampsia. *J Exp Med* 2014; 211: 1: 165–179.
13. *Рогалева Т.Е., Белокриницкая Т.Е., Короленко Т.Г. и др.* Патогенетические механизмы развития перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами. *Забайкальский мед вестн* 2008; 1: 12–14. (*Rogaljoва Т.Е., Belokrinickaja Т.Е., Korolenko Т.Г. et al.* Pathogenetic mechanisms of perinatal CNS lesions in newborns from mothers with gestosis. *Zabajkal'skij med vestn* 2008; 1: 12–14.)
14. *Redman C.W., Sargent I.L.* Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol* 2004; 24: 6: 565–570.
15. *Lockwood C.J., Yen C.F., Basar M. et al.* Preeclampsia-Related Inflammatory Cytokines Regulate Interleukin-6 Expression in Human Decidual Cells. *Am J Pathol* 2008; 172: 6: 1571–1579.
16. *Calleja-Agius J., Muttukrishna S., Jauniaux E.* The role of tumor necrosis factor-receptors in pregnancy with normal and adverse outcome *International Journal of Interferon. Cytokine Mediator Res* 2012; 4: 1–15.
17. *Чечина О.Е., Жукова О.Б., Рязанцева Н.В. и др.* Вирусиндуцированная модуляция программы апоптотической гибели клетки. *Бюл сиб мед* 2005; 4: 4: 78–83. (*Chechina O.E., Zhukova O.B., Rjazanceva N.V. et al.* Virus-induced modulation of apoptotic cell death program. *Bjul sib med* 2005; 4: 4: 78–83.)
18. *Симбирцев А.С.* Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление* 2004; 3: 2: 16–2. (*Simbircev A. S.* Cytokines: classification and biological functions. *Citokiny i vospalenie* 2004; 3: 2: 16–2.)
19. *Манис С.С., Кудряшова А.В., Борзова Н.Ю. и др.* Роль провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  в развитии перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы. *Детская медицина Северо-Запада* 2012; 3: 1: 55–59. (*Manis S. S., Kudrjashova A. V., Borzova N. Ju. et al.* The role of the proinflammatory cytokine IL-1 $\beta$  in the development of perinatal hypoxic damage to the central nervous system. *Detskaja medicina Severo-Zapada* 2012; 3: 1: 55–59.)
20. *Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А. и др.* Про- и противовоспалительные медиаторы в генезе перинатальной патологии ЦНС. *Рос вестн перинатол и педиат* 2014; 2: 66–70. (*Chistjakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A. et al.* Pro-and anti-inflammatory mediators in the pathogenesis of perinatal pathology of the CNS. *Ros vestn perinatol i pediat* 2014; 2: 66–70.)

Поступила 22.10.14