

УДК 616.24-002-053.31:577.175.14

DOI: 10.14427/jipai.2018.3.33

## Роль цитокинов в патогенезе пневмоний у недоношенных новорожденных детей

Л.Н. Журавлева, В.И. Новикова

Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

## The role of cytokines in the pathogenesis of pneumonia in preterm newborns

L.N. Zhuravleva, V.I. Novikova

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

### Аннотация

*Цель работы:* определение уровня цитокинов у недоношенных новорожденных с пневмониями.

*Материал и методы.* Цитокины определяли в крови и трахеальном содержимом (ТА) у 20 здоровых новорожденных и 38 недоношенных с неонатальными пневмониями.

*Результаты.* Содержание ИЛ-4 в сыворотке крови у новорожденных с благоприятным течением пневмонии значительно превышало его уровень в контрольной группе в дебюте пневмоний ( $107,4 \pm 9,4$  против  $6,9 \pm 7,4$ ) ( $p < 0,001$ ). На шестые – седьмые сутки жизни содержание ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов с пневмониями было существенно более высоким ( $82,7 \pm 12,7$  и  $47,5 \pm 6,7$  соответственно) сравнительно с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Повышение уровня ИЛ-4 в трахеобронхиальном содержимом ( $34,9 \pm 8,7$  – на 6-7 сутки пневмонии, контроль –  $18,5 \pm 4,7$ ) указывало на благоприятную динамику заболевания. Увеличение ФНО $\alpha$  ( $48,4 \pm 9,3$  в начале пневмонии и  $89,6 \pm 13,7$  на 6-7 сутки и высокий уровень ИЛ-8 ( $3108,6 \pm 315,4$ ) в трахеобронхиальном секрете было характерным для неблагоприятного течения пневмоний.

### Ключевые слова

Новорождённые, пневмония, диагностика, иммунный статус, цитокины, недоношенные дети.

### Summary

*The aim of our investigation was to determine the level and role of cytokines in preterm newborns with pneumonia.*

*Material and methods.* Cytokine status in blood serum and tracheal aspirate (TA) was studied in 20 healthy newborns and 38 children with neonatal pneumonia.

*Results.* The content of IL-4 in the blood serum of patients with a favorable course of neonatal pneumonia was in ten times higher than in the control group during the onset of neonatal pneumonia ( $107.4 \pm 9.4$  vs.  $6.9 \pm 7.4$ , respectively) ( $p < 0.001$ ). By the sixth to seventh days of life, the content of IL-4 in the blood serum of patients with favorable and unfavorable course remained significantly higher ( $82.7 \pm 12.7$  and  $47.5 \pm 6.7$ , respectively) in comparison with the control group ( $p < 0.001$ ). In dynamics increasing of IL-4 in the tracheobronchial aspirate ( $34.9 \pm 8.7$  - on the 6-7th day of the disease versus  $18.5 \pm 4.7$ ) was consistent with the favorable prognostic dynamics of the inflammatory process. The increase in TNF- $\alpha$  ( $48.4 \pm 9.3$  in the onset of the disease and  $89.6 \pm 13.7$  on the 6-7th day of the disease) during the course of the disease and initially high levels of IL-8 ( $3108.6 \pm 315.4$ ) in the TA pointed to an unfavorable outcome of the disease.

### Keywords

Newborns, pneumonia, diagnostics, immune status, cytokines, preterm newborns.

### Введение

Пневмонии служат одной из основных причин заболеваемости и смертности новорожденных детей [1, 2]. Неонатальные пневмонии являются тяжелыми их проявлениями. Часто встречаются неонатальные пневмонии с очень тяжелым и «молниеносным» течением, при которых наблюдаются антибиотикоустойчивые и антибиотико-

зависимые микроорганизмы, что препятствует их лечению [1, 3].

У новорожденных пневмонии могут быть первичным заболеванием или следствием осложненной других видов патологии. Всегда имеется бактериальная инфекция, имеется недостаточность фагоцитоза и опсониров, особенно при наличии дополнительных неинфекционных факторов (не-

доношенность, дефицит сурфактанта). Микроорганизмы могут быть самыми разнообразными, что зависит от обстоятельств проникновения в легкие, в том числе и возрастных [2, 3]. Причины развития пневмоний обусловлены недостаточностью врожденного иммунитета, наличием факторов риска, болезнями матери [3].

Однако основную роль в развитии пневмоний у новорожденных детей играет система иммунитета, недостаточность ее конкретных звеньев в период новорожденности и в постнатальном периоде, которая усиливается у недоношенных новорожденных [4].

При микробиологическом исследовании врожденной пневмонии обнаружен широкий спектр микроорганизмов, резистентных к антибактериальным препаратам, что характерно для тяжелого течения пневмонии и обусловлено иммунодефицитом новорожденного, который характеризуется недостаточностью врожденного иммунитета, в частности экспрессии рецепторов TLR2 и TLR4 и нейтропенией, ведущей к угнетению фагоцитоза и низкому содержанию IL-8 [5, 6, 7]. Кроме этого, нарушения в системе иммунитета новорожденного усиливаются при развитии тяжелых инфекций и проведении инвазивных вмешательств, искусственной вентиляции легких, а также использование антибактериальных препаратов, особенно в качестве превентивного лечения [8, 9].

Нарушения врожденного иммунитета при пневмониях у новорожденных сопровождается дисбалансом цитокинов как регуляторов воспаления. Ведущими медиаторами инфекционного воспаления у новорожденных являются фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин 1 (ИЛ-1), интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 8 (ИЛ-8). Противовоспалительными свойствами обладают интерлейкин 10 (ИЛ-10) и интерлейкин 4 (ИЛ-4), подавляющий активность макрофагов и секрецию ими ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6. Однако неясны механизмы индукции, продукции и нейтрализации цитокинов, в том числе в легких у детей [7, 8]. Имеются данные о высокой диагностической ценности определения уровней ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8 в крови новорожденных при инфекции [8, 10, 11].

ФНО- $\alpha$  обладает провоспалительными свойствами, синтезируется моноцитами и макрофагами. Изменяет метаболизм липидов, устойчивость к инсулину, функции эндотелия, усиливает выделение ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-гамма, в целом стимулирует воспаление. Увеличение продукции ФНО индуцирует

нарушения гемодинамики, вызывает цитолиз [5, 8, 12].

Интерлейкин-4 выделяет в большей степени активированные CD4+ Т-лимфоциты, их субпопуляция Th2. Способностью к секреции ИЛ-4 обладают тучные клетки, базофилы, В-лимфоциты и стромальные клетки костного мозга. ИЛ-4 – контролирует пролиферацию, дифференцировку и функции В-лимфоцитов и синтез антител. Он активирует Т-лимфоциты, но ингибирует НК. Его ингибирующее действие отмечено на моноциты/макрофаги, а также на антитело-зависимую цитотоксичность и фагоцитоз. ИЛ-4 угнетает выделение провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  моноцитами и макрофагами, и в итоге оказывает противовоспалительный эффект. Многие иммуномодулирующие эффекты ИЛ-4 тоже вызваны его эффектом на секрецию некоторых цитокинов [8, 9, 13].

Интерлейкин 6 обладает провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами. Секретируется активированными макрофагами и Т-лимфоцитами, что усиливает воспалительный процесс. Активирует энергетические процессы в мышцах и жировой ткани, усиливает синтез белков печени, созревание В- и Т-клеток, повышает температуру тела. Его секретируют макрофаги, фибробласты, Т-лимфоциты, клетки эндотелия, а также эпителий под влиянием активации микроорганизмами, которые взаимодействуют с их Толл-подобными рецепторами. Медиаторы острой фазы воспаления индуцируют синтез этого цитокина [8, 9].

Интерлейкин-8 м.м. 8kDa, выделяется макрофагами, моноцитами, Т-клетками, натуральными киллерами, нейтрофилами, эндотелием, хондроцитами, фибробластами. Выделение ИЛ-8 индуцируют бактерии, а также цитокины. Ведущим его свойством служит индукция хемотаксиса лейкоцитов, в том числе лимфоцитов, но не моноцитов и эозинофилов. Он вызывает выделение гистамина тучными клетками и является стимулятором ангиогенеза [7, 9]. ИЛ-8 индуцирует экспрессию молекул клеточной адгезии и усиливает прилипание нейтрофилов к эндотелию, что вызывает их дегрануляцию. Обладая высокой хемоаттрактивной активностью, он активно участвует в развитии воспаления [9].

Следовательно, цитокины являются важнейшей связующей и регуляторной сетью между различными системами организма: иммунной, эндокринной, нервной, кроветворной и осуществляют их взаимодействие в развитии реакций воспаления и иммунитета. Изменение их

уровня отражает тот комплекс патологических изменений в организме, которые возникают при инфекциях [9, 14, 15, 16].

Целью нашего исследования было определение уровня и значения ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 у недоношенных новорожденных с пневмониями.

### Материалы и методы

Работа проводилась в 2017-2018 годах в роддомах и областном детском клиническом центре города Витебска. Обследованы 38 недоношенных новорожденных с пневмониями (18 детей с врожденной пневмонией и 20 детей с респираторным дистресс-синдромом и пневмонией). Контрольная группа включала 20 относительно здоровых недоношенных новорожденных без патологии.

В группу недоношенных детей с пневмониями возрастом 28-36 недель, массой тела при рождении 940–2120 грамм и длиной от 36 до 43 см. Состояние этих детей было тяжелым. Они родились от осложнённо протекавших беременностей (угроза прерывания, острые инфекции, кольпит, анемия, гестоз). В 28 случаях (73,68%) наблюдались тяжелые осложнения: ослабление родовой деятельности, фетоплацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия, при которых проводилась лекарственная стимуляция. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни была  $4,5 \pm 0,6$  балла. Новорожденные данной группы были взяты на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в течение первых двух суток жизни: 22 детям проводили ИВЛ сразу после рождения, а 16 детям проводили ИВЛ в течение первых и/или вторых суток в связи с усилением дыхательной недостаточности. Длительность вспомогательной вентиляции составила в среднем  $13,2 \pm 5,6$  дня. Им проводилась этиотропная, инфузионная и синдромная лекарственная терапия с учетом кислотно-щелочного, гемоглобина, состава электролитов и биохимических данных крови.

Для ее исследования пациентов разделили на две подгруппы: группу I составили 23 ребенка с благоприятным исходом и группу II ( $n=15$ ) – с неблагоприятным. Под неблагоприятным исходом мы понимали длительное нахождение на ИВЛ, формирование бронхолегочной дисплазии (БЛД) и летальный исход (3 случая).

Контрольная группа – это условно здоровые недоношенные (34-36 неделя гестации) новорожденные ( $n=20$ ) без неонатальной пневмонии, дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома. В контрольной группе гестационный возраст (ГВ) был 34-36 недель, масса

тела при рождении 1770-2490 г, длина от 42 до 47 см. У матерей 15 детей этой контрольной группы (75%) был отягощенный анамнез. Беременность протекала неблагоприятно и наблюдались осложнения в родах у 12 женщин (60%). Результаты по шкале Апгар были на 1-й минуте жизни  $7,2 \pm 0,4$  балла, а на 5-й –  $7,8 \pm 0,3$  балла. В первые сутки у 5 детей, несмотря на тенденцию к нормализации к 5-й минуте жизни, наблюдались нарушения неврологического статуса (церебральная ишемия I степени, синдром сильной нервно-рефлекторной возбудимости). Маловесными к гестационному сроку были 3 детей.

В контрольной группе детей брали только кровь, т.к. они не были на ИВЛ и сделать забор аспирата из трахеи было невозможно.

Венозную кровь новорожденных и содержимое трахеобронхиального дерева подвергали иммунологическому исследованию. Определение уровней цитокинов TNF $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови и аспириате из трахеи (ТА) проводили иммуноферментным методом с системами «ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест»). Кровь и аспират из трахеи (ТА) получали по стандартной методике на 2-3-и сутки жизни, а также на 7 сутки.

Результаты статистически обрабатывали программой Statistica for Windows с применением непараметрических критериев Манна-Уитни, Вилкоксона, Краскела-Уоллиса и ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты и обсуждение

В исследуемой группе было 38 недоношенных новорожденных ребенка с пневмониями. Результаты исследования показали (таблица 1), что самый высокий уровень ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4 отмечался у детей с благоприятным течением пневмонии.

Следовательно, у новорожденных с пневмониями обнаружена гиперцитокинемия за счет TNF $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови. Для более объективной оценки изучили содержание цитокинов не только в сыворотке, но и в аспириате из трахеи у недоношенных новорожденных в зависимости от прогноза.

Содержание TNF $\alpha$  в сыворотке крови было в несколько раз выше уровня, выявленного в контрольной группе, как на первые и вторые сутки заболевания, так и на 6 и 7-е сутки жизни ( $p < 0,001$  и  $p < 0,0001$ ) в I и II группах пациентов (табл. 1). Как видно, значимой динамики в содержании TNF $\alpha$  в сыворотке крови к концу первой недели жизни течения пневмонии не отмечалось. Во II группе больных уровень TNF $\alpha$  в сыворотке снижен как на 1-2-е сутки жизни, так

и на 6-7-е сутки жизни, по сравнению с детьми из I группы

При определении уровня цитокинов в аспирате из трахеи было отмечено повышение уровня TNF $\alpha$  и снижение ИЛ-6 у пациентов первой группы, по сравнению с пациентами второй группы, а содержание ИЛ-4 достоверно не отличалось между группами (табл. 2).

Как следует из таблицы 2, в группе недоношенных новорожденных с неблагоприятным исходом пневмонии зарегистрировано в аспирате из трахеи 2-кратное увеличение TNF $\alpha$  в ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Данный признак можно оценивать как неблагоприятный для прогноза, что обусловлено патологическими эффектами TNF $\alpha$ . Увеличение ФНО $\alpha$  в трахеобронхиальном содержимом вызывает повышение проницаемости сосудов, диффузию плазмы в легочную ткань [5, 9, 15]. Такие местные эффекты TNF $\alpha$  создают очаг местного воспаления в легких, снижают местный иммунитет, что способствует внедрению в них микробов; эндотелий активируется, раз-

вивается гиперкоагуляция крови, нарушается микроциркуляция, возникает тромбоз [7, 15]. Кроме того, у новорожденных с пневмониями вероятно возникают условия для развития общих организменных эффектов ФНО $\alpha$ . Это связано с развитием примерно у 40% недоношенных новорожденных пациентов генерализации процесса или наличием инфекции специфичной для перинатального периода. Поэтому возникает необходимость определения содержания ФНО $\alpha$  в системном кровотоке. Выявлено повышение ФНО $\alpha$  в I группе пациентов и постоянный уровень ФНО $\alpha$  в сыворотке крови во II группе (табл. 1). Такая динамика ФНО $\alpha$  связана с дисфункцией иммунных реакций у пациентов с неонатальной пневмонией. Обнаружена обратная корреляционная связь между содержанием ФНО $\alpha$  в аспирате трахеобронхиального содержимого на 6-7-ые сутки и тяжестью общего состояния пациентов: тенденция к снижению содержания ФНО $\alpha$  в ТА к концу раннего неонатального процесса совпадала с улучшением со-

**Таблица 1. Уровни цитокинов в крови у недоношенных новорожденных в динамике заболевания**

Цитокины, пг/мл	Дети с неонатальными пневмониями (n=38)		Контрольная группа, (n=20)
	I группа (n=23)	II группа (n=15)	
TNF $\alpha$ (1-2 сутки)	127,4 $\pm$ 13,4****	68,2 $\pm$ 7,3***	3,7 $\pm$ 0,46
TNF $\alpha$ (6-7 сутки)	168 $\pm$ 19,4	55,4 $\pm$ 4,8	
IL-4 (1-2 сутки)	107,4 $\pm$ 9,4***	64,3 $\pm$ 11,3**	6,9 $\pm$ 0,7
IL-4 (6-7 сутки)	82,7 $\pm$ 12,7	47,5 $\pm$ 6,7	
IL-6 (1-2 сутки)	12,1 $\pm$ 5,2*	22,7 $\pm$ 7,1*	5,5 $\pm$ 0,23
IL-6 (6-7 сутки)	39,4 $\pm$ 10,8	19,2 $\pm$ 13,4	
IL-8 (1-2 сутки)	77,4 $\pm$ 21,4*	71,6 $\pm$ 17,2*	112,4 $\pm$ 16,7
IL-8 (6-7 сутки)	102,9 $\pm$ 21,3	257,1 $\pm$ 32,2	

Примечание. Достоверность различий с группой «условно» здоровых недоношенных: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,0001$  (критерий Кра-скела-Уоллиса).

**Таблица 2. Уровни цитокинов в аспирате из трахеи у недоношенных новорожденных в динамике заболевания**

Цитокины, пг/мл	Дети с неонатальными пневмониями (n=38)	
	I группа (n=23)	II группа (n=15)
TNF $\alpha$ (1-2 сутки)	92,6 $\pm$ 15,8*	48,4 $\pm$ 9,3
TNF $\alpha$ (6-7 сутки)	73,5 $\pm$ 10,4	89,6 $\pm$ 13,7**
IL-4 (1-2 сутки)	18,5 $\pm$ 4,7**	16,7 $\pm$ 3,9
IL-4 (6-7 сутки)	34,9 $\pm$ 8,7	18,8 $\pm$ 4,1
IL-6 (1-2 сутки)	87,2 $\pm$ 15,6*	180,3 $\pm$ 29,8
IL-6 (6-7 сутки)	164,7 $\pm$ 18,9	153,3 $\pm$ 14,4
IL-8 (1-2 сутки)	1987 $\pm$ 211,6*	3108,6 $\pm$ 315,4**
IL-8 (6-7 сутки)	2103 $\pm$ 325,6	2654 $\pm$ 423,6

Примечание. Достоверность различий рассчитана: \* – между I и II группами (критерий Манна-Уитни); \*\* – между 1 и 6-7 сутками жизни во II группе (критерий Вилкоксона).

стояния пациентов ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ). Обнаружена обратная корреляционная связь между тяжестью течения инфекционно-воспалительного процесса и тенденцией к снижению концентрации ФНО $\alpha$  в сыворотке крови и в ТА к 6-7-м суткам жизни ( $r=-0,39$ ,  $p<0,05$ ) в I группе пациентов.

Мы исследовали содержание ИЛ-4 в сыворотке крови и ТА, цитокина, способствующего дифференциации Т-лимфоцитов [9, 19, 20]. Он вызывает подавление секреции моноцитами цитокинов, в том числе ИЛ-1, ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8, а также ингибирует макрофагальную цитотоксическую активность [9]. Содержание ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов I группы в десятки раз было выше, чем его уровень в контрольной группе в начале неонатальной пневмонии (табл. 1) ( $p<0,001$ ). К шестым – седьмым суткам жизни содержание ИЛ-4 в сыворотке пациентов с благоприятным течением оставалось достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p<0,0001$ ). Однако не было различий между I и II группами. Увеличение уровня ИЛ-4 обнаружена и во II группе недоношенных, в которой превышение показателей детей контрольной группы в конце первой недели жизни было более чем в 15 раз (табл. 1).

Более значительная гиперцитокинемия ИЛ-4 в I группе пациентов возможно могла оказывать защитный эффект, что связано с ингибирующими свойствами ИЛ-4 провоспалительных цитокинов. По этой же причине, достоверное нарастание ИЛ-4 в ТА к концу раннего неонатального периода в I группе больных ( $p<0,05$ ) является прогностически благоприятным признаком, указывающим на подавление чрезмерного воспаления (табл. 2) [9, 12, 15].

В I группе новорожденных с пневмониями мы отметили достоверную тенденцию к уменьшению уровня ИЛ-4 в сыворотке крови к концу первой недели жизни ( $p<0,05$ ) (табл. 1). По-видимому, эти показатели сыворотки и ТА в обеих группах пациентов свидетельствуют об адекватном течении воспаления в легких. Нарушение секреции и рецепции противовоспалительных цитокинов вызывает возникновение «иммунологического паралича» [9]. На защитную роль ИЛ-4 указывает тот факт, что наличие его определенного уровня способствует противоинфекционному иммунитету к некоторым видам госпитальных штаммов микроорганизмов *P. aeruginosa* [20]. Проанализировав взаимосвязь между ИЛ-4 в сыворотке крови и содержанием трахеи (ТА) и тяжестью состояния новорожденных и тяжестью течения

пневмонии, выявляется положительная корреляционная связь между снижением уровня ИЛ-4 и тяжестью течения пневмонии в сыворотке крови к 6-7-м суткам жизни у пациентов с неблагоприятным исходом пневмонии ( $r=0,52$ ,  $p<0,001$ ).

Велика роль ИЛ-6 и ИЛ-8 при пневмониях у новорожденных [9, 23, 24, 25] и мы попытались оценить их значение при патологии. Данные, представленные в табл. 1, о содержании ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови по отношению к контрольной группе. Мы обнаружили гиперцитокинемия ИЛ-6 сыворотке крови в обеих группах пациентов в динамике заболевания. По результатам некоторых исследований уровень ИЛ-6, уровень С-реактивного белка и уровень ФНО $\alpha$  могут быть ранними предикторами развития септического процесса в неонатологии [26, 27, 28].

Что касается ИЛ-8 в сыворотке крови, то обнаружена тенденция к его многократному возрастанию во II группе больных ( $p>0,05$ ). Имеются сведения о том, что увеличение уровня сывороточного ИЛ-8 связано с неблагоприятным исходом пневмонии у взрослых пациентов, особенно с клиникой сепсиса [29].

Отсутствие изменений уровней ИЛ-8 в сыворотке крови, по-видимому, обусловлено ингибированием его секреции лейкоцитами, что может указывать на истощение их активационных функциональных свойств.

Обнаружены высокие уровни ИЛ-8 в ТА, так во II группе пациентов в начале развития пневмонии содержание ИЛ-8 в ТА составило  $3108,6\pm 315,4$  пг/мл ( $p<0,05$ ) (табл. 2). Поэтому можно считать, что плохой прогноз у пациентов II группы зависит от избытка ИЛ-8, который приводит к усилению воспаления легких и их последующей дисфункции. На это указывает наличие прямой корреляции между тяжестью пневмонии и количеством ИЛ-8 в ТА в 1-е сутки жизни ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ). На это указывают свойства ИЛ-8 по активации и стимуляции хемотаксиса нейтрофилов к очагу воспаления. В некоторых исследованиях было показано, что повышение уровня ИЛ-8 в жидкостях организма связано с увеличением смертности [12, 17]. Во второй группе пациентов были зарегистрированы летальные случаи (3 пациента) и у них содержание ИЛ-8 превышало 3800 пг/мл.

## Выводы

1. Наличие у недоношенных детей с пневмониями повышенного уровня ИЛ-4 в сыворотке

крови и увеличение его в динамике в трахеобронхиальном содержимом коррелирует с благоприятной прогностической динамикой инфекционного процесса.

2. Увеличение уровня TNFα в трахеобронхиальном содержимом в течении болезни и первоначально высокий уровень ИЛ-8 в ТА указывают на неблагоприятное течение и исход пневмоний.

## Литература

1. Edwards M.O., Kotecha S.J., Kotecha S. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013; 14(1): 29-37.
2. Hooven T.A., Polin R.A. Pneumonia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2017; 22 (4): 206-213.
3. Costa S., Rocha G., Leito A. et al. Transient tachypnea of the newborn and congenital pneumonia: a comparative study. *J. of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012; 25 (7): 992-994.
4. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М. 2009: 440с.
5. Alijotas-Reig J., Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017; 53(1):40-53.
6. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. *Цитокины и воспаление* 2003; 2(1): 20-35.
7. Бабик Р.К., Никушкина К.В., Бабик Т.М. Оценка уровня цитокинов у детей с манифестными и латентными внутриутробными герпетическими инфекциями. *Цитокины и воспаление*. 2014; 13(1):34—36.
8. Debes G.F., Dahl M.E., Mahiny A.J. et al. Chemotactic responses of IL-4-, IL-10-, and IFN-gamma-producing CD4+ T cells depend on tissue origin and microbial stimulus. *J. Immunol*. 2006 Jan 1;176(1):557-66.
9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: «Фолиант». 2008: 549.
10. Shen C., Zhang Q., Meyer J. Genetic Factors Contribute to Risk for Neonatal Respiratory Distress Syndrome among Moderately Preterm, Late Preterm, and Term Infants. *J. of Pediatrics*. 2016; 172: 69-74.
11. Greenough A., Kotecha S., Vrijlandt E. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. *Eur. Respir. Monogr*. 2006; 37: 217 — 233.
12. Железникова Г.Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний. *Инфекционные болезни*. 2008; 6(3):70—76.
13. Cortez V.S., Colonna M. Diversity and function of group 1 innate lymphoid cells. *Immunol Lett*. 2016 Nov; 179:19-24.
14. Vlahakis N.E., Schroeder M.A., Limper A.H. et al. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. *Am. J. Physiol*. 1999; 277 (1):167-173.
15. Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol*. 2008; 103 (5): 398–406.
16. Baier RJ, Loggins J, Yanamandra K. IL-10, IL-6 and CD14 polymorphisms and sepsis outcome in ventilated very low birth weight infants. *BMC Med* 2006; 4: 10.
17. Lloyd C.M., Saglani S. Epithelial cytokines and pulmonary allergic inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2015 Jun; 34:52-8.
18. Parker D, Prince A. Innate immunity in the respiratory epithelium. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 2011 Aug; 45(2):189-201.
19. Brown M.A., Hural J. Functions of IL-4 and control of its expression. *Crit. Rev. Immunol*. 1997; 17 (1): 1-32.
20. Opal S.M., De Palo V.A. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000; 117 (4):1162-1172.
21. Malleske D.T, Chorna O., Maitre N.L. Pulmonary sequelae and functional limitations in children and adults with bronchopulmonary dysplasia. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2018; 26: 55-59.
22. McGuire W., Clerihew L., Fowlie P.W. Infection in the preterm infant. *BMJ*. 2004; 2: 329-341.
23. Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol. Res*. 2014 Apr; 2(4):288-94.
24. Togbe D, Schnyder-Candrian S, Schnyder B. et al. Toll-like receptor and tumour necrosis factor dependent endotoxin-induced acute lung injury. *Int. J. Exp. Pathol*. 2007 Dec; 88(6):387-91.
25. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D. et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011 May; 1813(5): 878-88.
26. Dollner H., Vatten L., Austgulen R. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumor necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54: 1251–79.
27. Verboon-Macielek MA, Thijsen SF, Hemels MA. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res* 2006; 59: 457–61.
28. Gonzalez B.E, Mercado C.K., Johnson L. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. *J Perinat Med*. 2003; 31: 60–8.
29. Casey L.C., Balk R.A., Bone R.C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann. Intern. Med*. 1993; 119 (8): 771-778.

## Сведения об авторах:

Журавлева Людмила Николаевна – Витебский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии, доцент, кандидат медицинских наук. 210038 г. Витебск, пр-т Строителей, 22-1-208, тел. 80336754917, liudmilaz@mail.ru  
Новикова Валентина Ивановна – Витебский государственный медицинский университет, зав. кафедрой педиатрии ФПК и ПК, профессор, доктор медицинских наук. 210015, ул. Шрадера, 3-6, тел. 80259466303.

Поступила 19.07.2018 г.