

Определение возможности развития бронхолегочной дисплазии путем определения цитокинового профиля у недоношенных детей

Л.Н. Журавлева¹, В.И. Новикова¹, Ю.Н. Деркач²

¹ Витебский государственный медицинский университет

² Витебский областной детский клинический центр

Proinflammatory cytokines as predictors of bronchopulmonary dysplasia in premature infants

L.N. Zhuravleva¹, V.I. Novikova¹, Yu.N. Derkach²

¹ Vitebsk State Medical University, Belarus

² Vitebsk Regional Children's Clinical Center, Belarus

Аннотация

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это актуальная проблема педиатрии и неонатологии в связи со значительной заболеваемостью и высокой инвалидизацией. В настоящее время не подлежит сомнению, что иммунная система – ключевое звено в патогенезе, клиническом течении и исходе респираторных нарушений и формировании БЛД у детей.

Целью было определение уровня воспалительных маркеров (СРБ), про- [ФНО- α , интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 β) и ИЛ-6] и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) в образцах сыворотки крови и содержимом трахеи для прогнозирования последующего возникновения БЛД у недоношенных новорожденных.

Материал и методы. Был изучен цитокиновый статус в сыворотке крови и трахеальном аспирате (ТА) у 47 пациентов с респираторными нарушениями (респираторным дистресс-синдромом (РДС), врожденной пневмонией и инфекцией, специфичной для перинатального периода с преимущественным поражением легких). Все пациенты были с гестационным возрастом 28–35 недель, весом 890–2180 грамм при рождении. Из 47 недоношенных новорожденных, первоначально включенных в исследование, у 18 развилась БЛД, а у 29 – нет.

Результаты. Дети, у которых развилась БЛД, имели значительно более низкий гестационный возраст и массу тела при рождении, чем новорожденные без БЛД в катамнезе. У новорожденных отмечался дисбаланс между пулами цитокинов в периферической крови и трахеальном аспирате (ТА). Уровни провоспалительных цитокинов на третьи сутки (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β) и СРБ были значительно выше, а уровни ИЛ-10 были значительно ниже в группе БЛД по сравнению с теми, у кого БЛД не развилась в последующем. В нашем исследовании также были определены пороговые уровни цитокинов в образцах крови и ТА

Summary

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is an actual problem in pediatrics due to significant morbidity and high disability. Currently, there is no doubt that the immune system plays a leading role in the pathogenesis, clinical course and outcome of respiratory disorders and the development of BPD in children.

The aim of this study was to determine the level of inflammatory indicator (CRP), pro- [interleukin-1-beta (IL-1 β), IL-6 and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)] and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in blood and tracheal aspirates to predict the subsequent development of BPD in premature babies.

Material and methods. The cytokine status in blood serum and tracheal aspirate (TA) was studied in 47 children with respiratory distress syndrome (RDS), congenital pneumonia, and infection specific to the perinatal period with predominant lung involvement. All children with respiratory disorders were premature with a gestational age of 28–35 weeks, and weigh 890–2180 grams at birth. Of the 47 preterm infants initially enrolled in the study, 18 developed BPD and 29 did not.

Results. Infants who developed BPD had significantly lower gestational age and birth weight than infants without BPD at follow-up. In newborns, there was an imbalance between the pools of cytokines in the peripheral blood and tracheal aspirate (TA). The levels of proinflammatory cytokines on the third day (TNF- α , IL-1 β , IL-6) and CRP were significantly higher, and the levels of anti-inflammatory cytokines (IL-10) were significantly lower in the BPD group compared with those who did not develop BPD. Our study also determined the threshold levels of cytokines in blood samples and TA for predicting BPD. The most significant indicators were determined for the levels of IL-6 (≥ 926 pg/ml) in serum and IL-6 (≥ 763.5 pg/ml) and TNF- α (≥ 195.9 pg/ml) in TA samples. We propose to use these thresholds to predict the development of BPD.

для прогнозирования БЛД. Наиболее значимые показатели в сыворотке крови были определены для уровней ИЛ-6 (≥ 926 пг/мл), а в образцах трахеального содержимого уровни ИЛ-6 ($\geq 763,5$ пг/мл) и ФНО- α ($\geq 195,9$ пг/мл). Мы предлагаем использовать эти пороговые значения для прогнозирования развития БЛД.

Ключевые слова

Новорождённые, бронхолегочная дисплазия, СРБ, цитокины, недоношенные дети.

Проблема оказания медицинской помощи детям со значительной степенью недоношенности является актуальной на современном этапе развития здравоохранения, т.к. в этой группе детей наблюдается значительная смертность, а стоимость оказания медицинской помощи чрезвычайно высока, и не всегда наблюдается положительный результат выхаживания и лечения. Среди детей с низкими гестационными сроками все чаще встречаются новорожденные с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) или экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Выживаемость и инвалидизация детей с ОНМТ и ЭНМТ в последующем зависит от ряда факторов, а именно от срока гестации, особенностей течения и осложнений перинатального периода [1, 2]. Хотя есть определенные успехи, достигнутые в выхаживании и применении современных терапевтических стратегий у данной группы детей, которые ожидаемо привели к стабилизации и улучшению динамики показателей младенческой и неонатальной смертности, но в то же время растет число недоношенных новорожденных с тяжелой инвалидирующей патологией в катамнезе. При анализе различных литературных источников установлено, что бронхолегочная дисплазия (БЛД) – одно из наиболее частых легочных осложнений у новорожденных, родившихся до 32-й недели или с массой при рождении менее 1500 г [3, 4]. В последнее десятилетие БЛД подвергается всестороннему анализу с точки зрения физиопатологии, диагностики, лечения и профилактики [3]. За последние годы прогресс перинатальной медицины позволил лучше понять этиопатогенез и особенности возникновения БЛД, хотя на сегодняшний день все еще крайне сложно и затруднительно эффективно лечить новорожденных, страдающих БЛД [4].

БЛД – это тяжелая хроническая патология легких, начальные проявления которой возникают в периоде новорожденности, а её проявления и осложнения длятся всю жизнь и зачастую при-

Keywords

Newborns, bronchopulmonary dysplasia, CRP, cytokines, premature infants.

водят к формированию инвалидирующей патологии и хронических заболеваний в детском возрасте [4, 5]. Единых критериев диагностики в настоящее время еще не существует. Принципиальным отличием в постановке диагноза является возраст сохранения кислородозависимости у пациента: 28 сут жизни или 36 недель скорректированного возраста [4, 5]. Основными диагностическими критериями могут служить следующие изменения:

- существование патологических признаков в паренхиме легких, изменений в кислотно-основном составе газов крови (таких как гиперкапния, низкое давление кислорода);
- наличие изменений при рентгенологических исследованиях органов грудной клетки (неравномерность пневматизации, эмфизема, транспульмональные фиброзные тяжи);
- потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) инвазивного или неинвазивного характера, вентиляции легких под постоянным положительным давлением (СРАР), в дополнительной кислородотерапии с использованием лицевой маски или носовых канюль в возрасте 36 недель постконцептуального возраста или/и 1 месяца (28 дней).

Встречаемость БЛД у детей различна в зависимости от веса при рождении, срока гестации, методики и способа проведения респираторной поддержки и ее длительности. По различным литературным источникам составляет от 6 до 72% в группе детей с ОНМТ и ЭНМТ [5, 6].

БЛД – это полиэтиологическая патология, существуют и определены многочисленные факторы риска, приводящие к формированию и утяжелению данного заболевания [7, 8]. В основе болезни лежит первичное (РДС и/или воспаление (пневмония)) и ятрогенное (респираторная терапия с «жесткими» параметрами) повреждение респираторного тракта в купе с морфофункциональной незрелостью ткани легких и возникновением воспалительной реакции [9, 10].

После старта ИВЛ происходит приток нейтрофилов в дыхательные пути, что может быть связано с формированием отека легких, и тем самым прогрессирует риск развития БЛД [6, 7].

Некоторые провоспалительные цитокины синтезируются альвеолярными макрофагами, фибробластами, пневмоцитами II типа и эндотелиальными клетками при стимуляции гипероксией, гипоксией, эндотоксинами и другими бактериальными продуктами, а также биофизическими факторами [8]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов в дыхательных путях недоношенных детей могут быть связаны с неспособностью регулировать воспаление за счет адекватной экспрессии противовоспалительных цитокинов [9]. В связи с этим дисбаланс между пулами цитокинов разнонаправленного действия был предположен как важный определяющий фактор риска БЛД [10]. Цитокины вносят значительный вклад в легочные патологические процессы, в том числе и острые, усугубляют их повреждение, связанное с проведением ИВЛ инвазивного характера, модулируют систему иммунитета у детей периода новорожденности [9, 10, 11]. Повышенные концентрации цитокинов были обнаружены в трахеальном аспирате (ТА) и сыворотке недоношенных детей с РДС, что, как предполагается, может служить предиктором последующего развития БЛД [12].

Дети грудного возраста с БЛД нуждаются в достаточно длительных и повторных госпитализациях в стационар, у них наблюдаются достоверно чаще другие серьезные неврологические осложнения, связанные с глубокой недоношенностью. Несмотря на многочисленные фармакологические лечебные мероприятия, методы лечения респираторных заболеваний и диетотерапию, лишь немногие из них продемонстрировали эффективность в терапии БЛД [5, 11]. Исходя из современного определения БЛД и его степени, для установления диагноза бронхолегочной дисплазии требуется не менее 1 месяца, а для значительно недоношенных детей не менее 56 дней. Клиническое прогнозирование БЛД на этапе периода новорожденности сложно, но необходимо. Актуальным является поиск современных прогностических биомаркеров.

Целью этого исследования было определение уровня воспалительных маркеров (СРБ), про- [фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6)] и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов в образцах сыворотки крови и содержимом трахеи для прогнозирования последующего развития БЛД у новорожденных.

Материалы и методы

Данное исследование проводилось в 2020-2021 годах на базе родовспомогательных и детских клинических стационаров города Витебска. Под нашим наблюдением находилось 47 пациентов с РДС, врожденной пневмонией и инфекцией, специфичной для перинатального периода с преимущественным поражением легких. Наблюдаемые пациенты с респираторной патологией были недоношенными новорожденными 28–35 недель гестации, весом при рождении 890–2180 грамм. Из 47 недоношенных новорожденных, первоначально включенных в исследование, у 18 развилось БЛД, а у 29 – нет.

Объектом иммунологического исследования была периферическая кровь и содержимое трахеобронхиального дерева на 3 сутки жизни. С-реактивный белок (СРБ) выявляли количественно в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии. Определение содержания цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-10 в сыворотке крови и ТА осуществляли иммуноферментным методом с помощью реагентов «ИФА-БЕСТ» фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Забор крови и ТА проводили по стандартной методике. Взятие образца периферической крови и содержимого трахеобронхиального дерева у новорожденных, которое производилось при санации дыхательных путей, мы выполняли по стандартным методикам.

Биологический материал мы хранили в стандартных пробирках без использования консерванта в холодильной установке при температуре -20°C. Осуществлялся также тщательный анализ анамнестических данных со стороны матери (акушерский и соматический анамнез), выхаживание и наблюдение, терапия новорожденных осуществлялась согласно клиническим протоколам.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с расчетом критерия Манна-Уитни с применением стандартного пакета «Statistica 10.1». Также мы выполнили ROC-анализ с помощью статистической программы MedCalc версии 20.008. Значения $p < 0,05$ считались достоверными.

Результаты исследования

Основные клинические характеристики детей исследуемых групп указаны в таблице 1.

Число случаев БЛД у наблюдаемых детей легкой, средней и тяжелой степени было 8 (44,4%), 7 (38,9%) и 3 (16,7%), соответственно. Младенцы, у которых развилась БЛД, имели значительно более низкий гестационный возраст и массу тела при рождении, чем новорожденные без БЛД в катамнезе. При анализе литературных источников самые высокие показатели заболеваемости

БЛД зарегистрированы среди детей, рожденных с самым низким весом при рождении и малым гестационным возрастом [5, 6]. Наш вывод также согласуется с этими данными, поскольку у большинства исследуемых пациентов, у которых развилась БЛД, масса тела при рождении и гестационный срок были значительно ниже.

Токсическое воздействие кислорода связано как с гидроксильными радикалами, так и с усилением перекисных окислительных процессов в липидном слое клеточных мембран, поэтому это важный фактор, способствующий возникновению БЛД [4, 12]. Наши данные, показывающие значительно более длительную ИВЛ и более длительную кислородотерапию у детей с БЛД, также согласуются с литературными данными.

В группе с БЛД продолжительность ИВЛ, включая вентиляцию методом СРАР и терапию с синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляцией, была значительно больше, чем в группе без БЛД.

На 3-и сутки жизни мы определяли ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-10, СРБ в сыворотке крови.

В таблице 2 показано сравнение средних концентраций СРБ, цитокинов у младенцев с БЛД и без. Уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови на 3-и сутки (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β) и СРБ были значительно выше, а уровни противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) были значительно ниже в группе БЛД по сравнению с теми, у кого БЛД не развилась в последующем (табл. 2).

Аналогичным образом, средние уровни провоспалительных цитокинов в образцах ТА, полученные в течение третьих суток жизни, были значительно выше, а концентрации ИЛ-10, наоборот, были значительно ниже у пациентов, у которых развилась БЛД, по сравнению с теми, у которых БЛД не было (табл. 3). Не было обнаружено значительных различий ни в сыворотке, ни в концентрациях цитокинов в образцах ТА пациентов с БЛД с точки зрения тяжести БЛД.

Цитокины являются основными регуляторами клеточных взаимодействий и управляют их функциями. Воспалительные цитокины, такие как ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8, вызывают воспаление, рекрутируя и стимулируя воспалительные клетки. Противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10, ИЛ-4, трансформирующий ростовой фактор-1, обладают противовоспалительным и профибротическим действием [9, 10]. Цитокины также участвуют в развитии легких, опосредуют острое повреждение легких и усугубляют повреждение легких, связанное с проведением ИВЛ [13]. Некоторые провоспалительные цитокины синте-

зируются альвеолярными макрофагами, фибробластами, пневмоцитами II типа и эндотелиальными клетками при стимуляции гипероксией, гипоксией, эндотоксинами и другими бактериальными продуктами, а также биофизическими факторами [10]. У недоношенных детей повышенные уровни провоспалительных цитокинов в дыхательных путях и легочной ткани могут быть связаны с неспособностью регулировать воспаление за счет адекватной экспрессии противовоспалительных цитокинов [10]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют предположить, что дисбаланс между уровнями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может служить ключевым фактором риска БЛД и повреждения легких [14].

Провоспалительные цитокины связываются со специфическими рецепторами клеточной поверхности и действуют как медиаторы иммунного ответа [9, 10]. Некоторые исследователи также продемонстрировали увеличение концентрации ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 в секретах трахеобронхиального дерева недоношенных детей, у которых развилась БЛД [10, 15].

ИЛ-1 – провоспалительный цитокин, который активирует лимфоциты и увеличивает экспрессию молекул адгезии [10]. В модели БЛД на мышах перинатальная экспрессия ИЛ-1 в эпителиальных клетках легких вызвала патологию легких, очень похожую на БЛД, нарушая развитие капилляров, подавляя образования сосудистого фактора роста эндотелия в легких, индуцируя хемокины и воспалительные белки, а также способствовала гиперплазии бокаловидных клеток и гладких мышц бронхов. Риндфляйш и соавторы [16] также предположили, что относительный дисбаланс между ИЛ-1 и антагонистом рецептора ИЛ-1 в секрете трахеального аспирата может способствовать длительному воспалению при БЛД. В другом исследовании [17] было изучено 25 цитокинов в образцах крови, полученных в течение 4 часов жизни, и выявлено повышение концентрации ИЛ-1 у пациентов с последующим развитием БЛД. Также сообщалось, что содержание ИЛ-1 в ТА увеличивалось после воздействия кислорода, а лечение антагонистом рецептора ИЛ-1 показало защитный эффект для легких [18]. Наши результаты продемонстрировали повышенный уровень ИЛ-1 β как в сыворотке крови на 3-и сутки, так и в образцах ТА недоношенных детей, у которых позже развилась БЛД, что согласуется с данными литературы.

ИЛ-6 также увеличивает синтез воспалительных цитокинов [14]. В нескольких исследованиях сообщалось о повышении уровня ИЛ-6 в ТА у младенцев, у которых впоследствии развилась БЛД [9, 10,

Таблица 1. Клиническая сравнительная характеристика пациентов с бронхолегочной дисплазией

	Дети с БЛД (n=18)	Дети без БЛД (n=29)	Значение p
Мужской пол n (%)	10 (55,6)	14 (48,3)	0,62
Срок гестации (нед)	29,4±1,2	32,9±1,6	0,02
Масса при рождении (гр)	1145±236	1854±584	0,02
Гестоз у матери n (%)	6 (33,3)	8 (27,6)	0,68
Аntenатальное назначение стероидов n (%)	11 (61,1)	15 (51,7)	0,81
Кесарево сечение n (%)	15 (83,3)	23 (79,3)	0,21
Оценка по шкале Апгар на 1 мин	4,3±1,2	5,1±1,6	0,06
Длительность ИВЛ (дни)	24,6±10,3	5,6±3,2	0,0001
Длительность оксигенотерапии (дни)	41,2±13,6	12,2±5,7	0,0001

Таблица 2. Цитокиновый профиль и уровень СРБ в сыворотке крови у детей с бронхолегочной дисплазией

Параметры	Дети с БЛД (n=18)	Дети без БЛД (n=29)	Значение p
СРБ, мг/л	24,6±13,4	10,7±8,6	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	4254,5±2678,2	696,7±523,6	<0,001
ИЛ-1β, пг/мл	2108,2±569,3	1349,7±567,7	0,005
ФНО-α, пг/мл	805,6±279,2	198,2±87,1	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	6,8±3,7	45,6±17,3	<0,001

Таблица 3. Содержание про- и противовоспалительных пулов цитокинов в трахеальном аспирате у детей с бронхолегочной дисплазией

Параметры	Дети с БЛД (n=18)	Дети без БЛД (n=29)	Значение p
ИЛ-6, пг/мл	3142,6±1273,2	298,6±174,9	<0,001
ИЛ-1β, пг/мл	456,8±297,3	204,7±162,8	0,004
ИЛ-10, пг/мл	5,8±3,9	29,6±12,3	0,001
TNFα, пг/мл	514,6±283,7	128,5±74,2	<0,001

14]. Мы также выявили значительно более высокие показатели ИЛ-6 в сыворотке и образцах ТА.

ФНО-α является провоспалительным цитокином, который появляется на ранних этапах воспалительной реакции. Он усиливает активацию эндотелия лейкоцитов и активирует макрофаги [14]. Также предполагается, что активация ядерного фактора каппа В посредством активации ИЛ-1 и ФНО-α нарушает нормальную экспрессию фактора роста фибробластов и ингибирует морфогенез легких [19]. В нашем исследовании концентрации ФНО-α как в крови, так и в образцах ТА недоношенных детей с развитием БЛД, были значительно выше, чем у детей без БЛД.

Дисбаланс между уровнями различных групп цитокинов может служить ключевым фактором риска возникновения БЛД [9, 10]. При БЛД у недоношенных новорожденных повышенные уровни провоспалительных цитокинов в дыхательных путях и легочной ткани могут отражать неспособность регулировать воспаление за счет адекватной экспрессии противовоспалительных

цитокинов. Было показано, что ИЛ-10 защищает легкие, подавляя образование провоспалительных цитокинов и повышая регуляцию антагониста ИЛ-1 [20]. Хотя ИЛ-10 определяется в секретах респираторного тракта доношенных детей, его нельзя было выявить в секретах недоношенных детей, и это объяснялось относительной неспособностью макрофагов у недоношенных детей продуцировать ИЛ-10 [9, 20]. Однако существуют противоречивые данные о ранних и поздних концентрациях ИЛ-10 у недоношенных детей, у которых впоследствии развилась БЛД. В настоящем исследовании значительно более низкие уровни ИЛ-10 были обнаружены как в сыворотке, так и в образце ТА недоношенных детей, у которых впоследствии развилась БЛД.

Пороговые значения в сыворотке и образце ТА концентраций цитокинов для определения вероятности развития БЛД определяли с помощью ROC-анализа, и наиболее значимые показатели были получены в ТА для концентраций ФНО-α (табл. 4), а в сыворотке крови – для ИЛ-6 и СРБ.

Таблица 4. Значение СРБ и профиля цитокинов в сыворотке крови и трахеальном аспирате для определения прогнозирования возникновения бронхолегочной дисплазии

Признак	Уровень отсечения	Чувствительность %	Специфичность %	PPV %	NPV %	AUC	p
СРБ	≥9,5	79,4	68	94,6	68,2	0,672	<0,001
ИЛ-6 (кровь)	≥926	84,2	100	100	76,5	0,83	<0,001
ИЛ-1β (кровь)	≥798,3	53	92	100	62,4	0,65	<0,001
ФНО-α (кровь)	≥454,6	60	87	100	62,5	0,73	<0,001
ИЛ-6 (ТА)	≥763,5	73,3	93,3	91,7	77,8	0,92	<0,001
ИЛ-1β (ТА)	≥278,7	93,3	61,6	72,3	90	0,72	<0,001
ФНО-α (ТА)	≥195,9	78,2	85	100	76,5	0,86	<0,001

Некоторые исследования выявляли пороговые уровни некоторых цитокинов как в крови, так и в образцах ТА для прогнозирования БЛД [12, 13]. В нашем исследовании также были определены пороговые уровни цитокинов в образцах крови и ТА для прогнозирования БЛД. Наиболее значимые показатели были определены в сыворотке крови для уровней ИЛ-6, а ИЛ-6 и ФНО-α в образцах ТА. Поэтому мы предлагаем использовать эти пороговые значения для прогнозирования развития БЛД.

В заключение следует отметить, что уровни цитокинов как в сыворотке крови, так и в образцах ТА, которые были получены на третий день жизни у недоношенных детей, могут применяться для прогнозирования возникновения БЛД. Также мы определили пороговые значения этих концентраций цитокинов. Для определения точной связи между концентрациями цитокинов и БЛД необходимы будущие исследования, включающие большее количество младенцев и большее количество цитокинов с измерениями как в образцах крови, так и в образцах ТА у недоношенных.

Литература

- Hooven T.A., Polin R.A. Pneumonia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2017; 22(4): 206-213.
- Edwards M.O., Kotecha S.J., Kotecha S. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013; 14(1): 29-37.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. М.: ПедиатрЪ, 2013: 176 с.
- Ehrenkranz R.A., Walsh M. C., Vohr B. R. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005; 116 (6): 1353-1360.
- Niedermaier A., Hilgendorff A. Bronchopulmonary dysplasia—an overview about pathophysiologic concepts. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2015; 2(1): 2.
- Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Даниэл-Абу М. Современные подходы к профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии. *Вестник современной клинической медицины*. 2016; 9 (2): 29-35.
- Bhandari A., Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian Journal of Pediatrics*. 2007; 74 (1): 73-77.
- Павлинова Е.Б., Геппе Н.А. Прогнозирование исходов респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных. Сборник трудов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 2012: 113.
- Belperio J.A., Keane M.P., Lynch J.P. et al. The role of cytokines during the pathogenesis of ventilator-associated and ventilator-induced lung injury. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 27: 350.
- Vento G., Capoluongo E., Matassa P.G. et al. Serum levels of seven cytokines in premature ventilated newborns: correlations with old and new forms of bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 723.
- Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М. 2009, 440 с.
- Trembath A., Laughon M.M. Predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Clinics in Perinatology*. 2012; 39 (3): 585-601.
- Paananen R., Husa A.K., Vuolteennaho R. et al. Blood cytokines during the perinatal period in very premature infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr*. 2009; 154: 39.
- Bose C.L., Dammann C.L., Laughon M.M. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93: F455.
- Speer C.P. Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *J. Perinatol*. 2006; 26: S57.
- Rindfleisch M.S., Hasday J.D., Taciak V. et al. Potential role of interleukin-1 in the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Interferon Cytokine Res* 1996; 16: 365.
- Ambalavanan N., Carlo W.A., D'Angio C.T. et al. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123: 1132.
- Johnson B.H., Yi M., Masood A. et al. A critical role for the IL-1 receptor in lung injury induced in neonatal rats by 60% O₂. *Pediatr. Res*. 2009; 66: 260.

19. Van der Meer P, Blackwell T.S., Lawrence S. et al. Fibroblast growth factor-10 expression through inhibition of Sp1-mediated NF- κ B activation limits airway branching. *J Immunol.* 2010; 185: 4896.

20. Blahnik M.J., Ramanathan R., Riley C.R. et al. Lipopolysaccharide induced tumor necrosis factor-alpha and IL-10 production by lung macrophages from preterm and term neonates. *Pediatr. Res.* 2001; 50: 726.

Сведения об авторах:

Журавлева Людмила Николаевна – учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра педиатрии №2, заведующий кафедрой, доцент, кандидат медицинских наук. Телефон +375336754917, liudmilaz@mail.ru.

Новикова Валентина Ивановна – учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра педиатрии ПК и ПК, заведующий кафедрой, профессор, доктор медицинских наук

Моб. телефон +375259466303.

Деркач Юрий Николаевич – УЗ «Витебский областной детский клинический центр», профессор, доктор медицинских наук

Поступила 24.06.2021 г.