

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ С ОРДС

С. А. Перепелица², А. М. Голубев¹, В. В. Мороз¹, С. В. Алексеева²,
Ж. В. Буйева², Н. В. Редина², Р. А. Шульга², Т. А. Салазкина², Н. В. Леонтьук²

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

² ГУЗ «Перинатальный центр Калининградской области», Калининград

Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines in Preterm Neonates with Acute Respiratory Distress Syndrome

S. A. Perepelitsa², A. M. Golubev¹, V. V. Moroz¹, S. V. Alekseyeva²,
Zh. V. Buyeva², N. V. Redina², R. A. Shulga², T. A. Salazkina², N. V. Leontyuk²

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

² Perinatal Center of the Kaliningrad Region, Kaliningrad

Цель: исследование роли провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе ОРДС у недоношенных новорождённых. **Материал и методы.** Программа обследования включала определение продукции ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, TNF- α в различных биологических жидкостях матерей и недоношенных новорождённых. Определение цитокинов крови выполнено у 57 недоношенных новорождённых. В исследование включены дети с гестационным возрастом от 27 до 36 недель и массой тела при рождении от 1040 г до 2980 г. **Результаты.** Проведённое исследование выявило особенности ранней постнатальной иммунной адаптации у недоношенных новорождённых. Наибольшие изменения характерны для провоспалительного ИЛ-6. Экспрессия этого цитокина в биологических жидкостях переменчива и зависит от факторов, влияющих на внутриутробное состояние плода: угрозы прерывания беременности, соматической патологии матери, развития тяжёлой формы гестоза. **Заключение.** Полученные данные подтверждают наличие у недоношенных новорождённых баланса между провоспалительными и противовоспалительными интерлейкинами, достаточно зрелой иммунной системы, препятствующей развитию воспалительного процесса на фоне ОРДС и во время проведения ИВЛ. При ОРДС не отмечалось угнетения функционального состояния клеток моноцитарно-макрофагального ряда, продуцирующих провоспалительные цитокины. Изменения провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов способствовали постнатальной адаптации иммунной системы недоношенного новорождённого. Проводимое лечение обеспечило противинфекционную защиту, поддержание гомеостаза и витальных функций организма недоношенных новорождённых. **Ключевые слова:** недоношенные новорождённые, острый респираторный дистресс-синдром, провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

Objective: to study a role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in preterm neonates. **Subjects and methods.** The examination program included the determination of production of IL-1 β , IL-4, IL-6, and TNF- α in various biological fluids of mothers and their preterm neonates. Blood cytokines were measured in 57 preterm neonates. The study comprised infants at 27 to 36 weeks postconception who had birth weights of 1040 to 2980 g. **Results.** The study has revealed the specific features of postnatal immune adaptation in premature neonates. The most changes are characteristic of proinflammatory IL-6. Expression of this cytokine in biological fluids is variable and it depends on the factors that influence the intrauterine fetal status: threats of pregnancy interruption, maternal somatic diseases, and development of severe gestosis. **Conclusion.** The findings support that premature neonates have a balance between proinflammatory and anti-inflammatory interleukins, and a rather mature immune system that prevents the development of an inflammatory process in the presence of ARDS during artificial ventilation. In ARDS, there was no suppressed function of the monocyte-macrophageal cells that produced proinflammatory cytokines. The changes in proinflammatory and anti-inflammatory interleukins promoted postnatal adaptation of the immune system in a premature neonate. The performed treatment ensured anti-infectious defense and the maintenance of homeostasis and vital functions in preterm newborn infants. **Key words:** preterm neonates, acute respiratory distress syndrome, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.

Иммунологии беременности, плода и новорождённого посвящено большое количество работ [1–9]. Важная роль в иммунных процессах принадлежит ци-

токинам. Цитокины участвуют в механизмах взаимодействия клеток [10]. С их помощью обеспечиваются иммунные реакции, необходимые для роста и развития плаценты – органа, функционирующего в определённый промежуток времени и обеспечивающего развитие беременности и рождение ребёнка. Уникальностью плаценты является тот факт, что макрофаги ворсин хориона и децидуальные макрофаги

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Перепелица Светлана Александровна
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

имеют различное происхождение: макрофаги ворсин хориона принадлежат плоду, а макрофаги децидуальной области вырабатываются клетками костного мозга матери [11]. Это обстоятельство обеспечивает различную экспрессию цитокинов. На протяжении всего гестационного периода цитокины осуществляют регуляторную функцию посредством паракринных, эндокринных и аутокринных механизмов, направленных на сохранение и развитие беременности. В маточно-плацентарном комплексе выделяют следующие звенья межклеточных взаимодействий, которые находятся под контролем цитокинов: иммунорегуляцию, клеточную адгезию и инвазию, дифференцировку и пролиферацию клеток, ремоделирование и репарацию клеток; регуляцию синтеза гормонов [3]. Важным аспектом является иммунное взаимодействие матери, плаценты и плода. Многие цитокины обнаружены в миометрии, плодных оболочках, амниотической жидкости. В маточно-плацентарном комплексе функционирует сбалансированная система контроля гестационных процессов. Наиболее часто в связи со спонтанной родовой деятельностью в литературе встречаются сведения об активном участии в этом процессе провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α , ИЛ-8 [11]. В амниотической жидкости при срочных и преждевременных родах наиболее часто отмечается повышенная экспрессия TNF- α [12–14]. Цитокины выступают посредниками в развитии воспалительных и иммунных реакций в системе мать-плацента-плод. При наступлении преждевременных родов происходит активация про- и противовоспалительных цитокинов, нарушение функциональных и морфологических свойств клеточных мембран, энергетического обмена [15]. Плод и плацента имеют общую гуморальную среду — амниотическую жидкость, оказывающую важное влияние на морфо-функциональное состояние самой плаценты, её оболочек, пуповины, а также лёгких плода. В работах, посвящённых аспектам иммунологии недоношенных новорождённых [16–18], доминирует понятие системной воспалительной реакции, связанное с развитием внутриутробной пневмонии, неонатального сепсиса. В то же время, преждевременные роды не всегда ассоциируются с развитием внутриутробной пневмонии в постнатальном периоде. Наиболее характерным заболеванием для недоношенных новорождённых является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе данного заболевания недостаточно исследована.

Целью работы — исследование роли провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе ОРДС у недоношенных новорождённых.

Материалы и методы

Программа обследования включала определение продукции ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, TNF- α в различных биологических жидкостях матери и недоношенных новорождённых.

Объектом исследования явились:

- периферическая кровь матери в конце первого периода преждевременных родов или во время оперативного родоразрешения;
- передние околоплодные воды;
- бронхоальвеолярная жидкость (БАЛ), аспирированная сразу после рождения и через 8 часов после введения экзогенного сурфактанта «Куросурф»;
- остаточная пуповинная кровь недоношенных новорождённых;
- центральная венозная кровь недоношенных новорождённых первой недели жизни;
- желудочный аспират, полученный сразу после рождения.

В конце первого периода родов у матери осуществляли забор крови из периферической вены. Забор амниотической жидкости проводили в асептических условиях методом амниоцентеза во время операции кесарева сечения, динамического осмотра родовых путей при её излитии и при амниотомии в первом периоде родов. Остаточную пуповинную кровь забирали сразу после пересечения пуповины. Исследование центральной венозной крови осуществляли через 8 часов после рождения, на 3-и и 5-е сутки жизни.

Для исследования уровня цитокинов все биологические жидкости собирали в стерильные стеклянные пробирки, оставляли в течение 30 минут при комнатной температуре и центрифугировали при 400 об/мин в течение 10 минут. Сыворотку крови отбирали в стерильные пластиковые пробирки и хранили в замороженном виде до проведения анализа при $t = -20^{\circ}\text{C}$.

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

Определение количества лейкоцитов и дифференциальный подсчёт лейкоцитов проводили на автоматическом гематологическом анализаторе HEMOLUX 19 (США). Исследовали периферическую кровь недоношенных новорождённых в 1-е, 3-и и 5-е сутки жизни. Исследование проводили в режиме цельной крови. Для этого 13 мкл цельной крови образца аспирировали и смешивали с 3,5 мл растворителя, чтобы достигнуть разведения 1:269. Проба смешивалась с 0,5 мл лизирующего реагента, чтобы достигнуть соотношения 1:308. В анализаторе лейкоциты дифференцировались на популяции: лимфоциты, гранулоциты (сегментоядерные нейтрофилы) и клетки среднего размера: моноциты, эозинофилы и базофилы.

Определение цитокинов крови выполнено у 57-и недоношенных новорождённых. В исследование включены дети с гестационным возрастом от 27-й до 36-и недель и массой тела при рождении от 1040 г. до 2980 г. Выделены 2 группы новорождённых, в зависимости от выраженности клинических проявлений ОРДС. В группу «А» включено 34 ребёнка с тяжёлым течением ОРДС, в связи с чем, всем новорождённым с рождения проводили профилактическое введение экзогенного сурфактанта «Куросурф» и искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ). Доза сурфактанта составила 180 мг/кг. В группу сравнения «В», включено 23 недоношенных новорождённых с отсутствием ОРДС и физиологическим течением раннего неонатального периода.

Сравнительная характеристика новорождённых обеих групп приведена в табл. 1. В группе «А» средний гестационный возраст составил $30,9 \pm 2,5$ недель, чем обусловлена достоверность различий ($p < 0,05$) по антропометрическим показателям и оценке по шкале Апгар.

Важную роль в оценке состояния новорождённого играют данные о состоянии здоровья матери, течения беременности, ха-

Таблица 1

Общая характеристика обследованных новорождённых при рождении ($M \pm \sigma$)

Показатель	Значения показателей в группах		
	Группа «А»	Группа «В»	<i>p</i>
Масса тела при рождении, грамм	1684±472,7	2248±393,7	0,001
Рост, см	41,1±3,6	45,5±2,3	0,005
Срок гестации, недель	30,9±2,5	34,5±1,03	0,005
Оценка по шкале Апгар (балл):			
на 1-й минуте	4,5±1,6	6,7±0,6	0,001
на 5-й минуте	6,6±0,8	7,3±0,4	0,005

Таблица 2

Соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей ($M \pm \sigma$)

Показатель	Значения показателей в группах	
	Группа «А» (<i>n</i> =32)	Группа «В» (<i>n</i> =19)
Возраст матерей, лет	27,1±4,8	29,4±5,1
Гинекологические заболевания: миома матки, первичное и вторичное бесплодие, бактериальный или кандидозный кольпит	21,8%	15,8%
Медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши, предшествующие преждевременные роды	43,8%	31,6%
Соматическая патология матери: ВСД, хронический пиелонефрит, инфантилизм, ожирение	31,3%	15,8%*
Первобеременные	46,9%	26,3%*
Физиологическое течение беременности	25%	52,6%*
Угроза прерывания в различные сроки	53,1%	26,3%*
Тяжёлая форма гестоза 2-й половины беременности	21,8%	5,3%*
Первые роды	65,6%	31,6%*
Роды через естественные родовые пути	62,5%	73,7%
Оперативное родоразрешение (экстренное)	37,5%	26,3%
Быстрые роды	25%	15,8%

Примечание. * — $p < 0,05$ достоверность отличий между группами.

Таблица 3

Причины наступления преждевременных родов

Показатель	Значения показателей в группах	
	Группа «А» (<i>n</i> =32)	Группа «В» (<i>n</i> =19)
Причина преждевременных родов		
Преждевременное излитие околоплодных вод	31,3%	41,2%
Спонтанное начало родовой деятельности	37,6%	43%
Аntenатальная гибель 1-го плода, начавшаяся внутриутробная гипоксия 2-го плода, родовозбуждение	3,1%	—
Преждевременная отслойка плаценты	6,2%	10,5%
Гестоз II половины беременности	21,8%	5,3%
Осложнения родов		
Дефект последа	31,3%	21,3%
Маловодие	3,1%	—
Гипертермия в родах	3,1%	—
Длительный безводный период	21,8%	10,5%

рактуре родов. Анамнестические данные матерей представлены в табл. 2. Достоверных различий по возрасту матерей не выявлено. У матерей группы «А» чаще выявлялись гинекологические заболевания, хронические очаги инфекции, что неблагоприятно отражалось на течении беременности с ранних сроков, создавались предпосылки для наступления преждевременных родов, развития тяжёлых форм гестоза второй половины беременности. Матери детей группы «В» имели более благоприятный соматический и акушерско-гинекологический анамнез, что способствовало физиологическому течению беременности. В 6 (11,7%) наблюдениях протекала многоплодная беременность: 5 дихориальных диамниотических двоен и 1 трихориальная триамниотическая тройня.

Основные причины наступления преждевременных родов у матерей обеих групп — преждевременное излитие околоплодных вод и спонтанное начало родовой деятельности, как правило, на фоне угрозы прерывания беременности и наличия хронического очага инфекции (табл. 3). В группе «А» показанием к досрочному родоразрешению у 21,8% матерей явился гестоз второй половины беременности, резистентный к проводимой терапии. Из осложнений родов наиболее часто встречались длительный безводный период и задержка частей последа, что является маркёром инфекционной природы преждевременных родов [17].

В 70% случаев регистрировали воспалительные изменения плаценты в виде серозного, фибринозного плацентита,

мембранита и децидуита. Отмечалось истощение компенсаторных реакций плаценты в виде малого числа синцитиальных почек, обильного отложения фибриноида, наличия крупных афункциональных зон ворсин, заупустевания капилляров. В одном наблюдении группы «А» имелись признаки диффузного гнойного процесса в плаценте: гнойный плацентит, гнойно-некротический фуникулит, внутриутробный флебит пупочной вены в сочетании с короткой пуповиной и маловодием. Патологическая незрелость плаценты в 40% случаев представлена вариантом промежуточных дифференцированных ворсин с преобладанием длинных, чаще продольно расположенных в срезе ворсин, единичными терминальными ветвями или полным их отсутствием, с центрально расположенными немногочисленными узкими капиллярами, с расширенным межворсинчатым пространством.

Таким образом, выявлены причины для наступления преждевременных родов и рождения новорожденного с высоким риском нарушения в иммунной системе в постнатальном периоде.

В связи с вышеизложенным, у новорожденных с тяжёлым течением ОРДС применялась антибактериальная и иммунозаместительная терапия. Выделены следующие варианты назначения препаратов:

- сочетание ампициллина в суточной дозе (СД)=100 мг/кг в течение 4-х суток и стандартных внутривенных иммуноглобулинов в СД=0,2 г/кг в течение 2-х суток применялось у 26,5% (9) новорожденных;
- сочетание цефазолина в СД=100 мг/кг в течение 4-х суток и стандартных внутривенных иммуноглобулинов в СД= 0,2 г/кг в течение 2-х суток применялось в 8,8% (3) случаев;
- комбинированная антибактериальная терапия ампициллином в СД=100 мг/кг, нетромицином в СД=6 мг/кг в течение 4-х суток со стандартными внутривенными иммуноглобулинами в СД=0,2 г/кг в течение 2-х суток проведена у 47,1% (16) детей;
- комбинированная антибактериальная терапия ампициллином в СД=100 мг/кг, амикацином в СД=6 мг/кг в течение 4-х суток со стандартными внутривенными иммуноглобулинами в СД=0,2 г/кг в течение 2-х суток проведена у 8,8% детей;
- без применения антибактериальной терапии и стандартных внутривенных иммуноглобулинов пролечили 8,8% (3) детей.

Недоношенным новорожденным группы «В» в 95,6% случаев антибактериальную терапию не проводили. Только в одном наблюдении была назначена комбинированная антибактериальная терапия ампициллином в СД=100 мг/кг, нетромицином в СД=6 мг/кг в течение 3-х суток жизни в сочетании со стандартными внутривенными иммуноглобулинами в СД=0,2 г/кг в течение 2-х суток жизни. В 56,5% случаев проводилась иммунозаместительная терапия. Препаратом выбора явились стандартные внутривенные иммуноглобулины в СД=0,2 г/кг в течение 2-х суток жизни. Остальные 43,5% новорожденных иммунозаместительную терапию не получали.

У новорожденных обеих групп клинических признаков врожденной инфекции не было. Все бактериологические посе­вы из трахеобронхиального дерева, взятые при рождении, были отрицательные. Всем новорожденным группы «А» проводили ИВЛ, но развития инфекционных осложнений, таких как вентилятор-ассоциированная пневмония не зарегистрировано.

При статистической обработке полученных данных применяли методы дескриптивной и вариационной статистики, непараметрические методы оценки. Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Содержание интерлейкина-6 в различных биологических жидкостях у недоношенных новорожденных без признаков ОРДС (группа «В»). Преждевременные роды

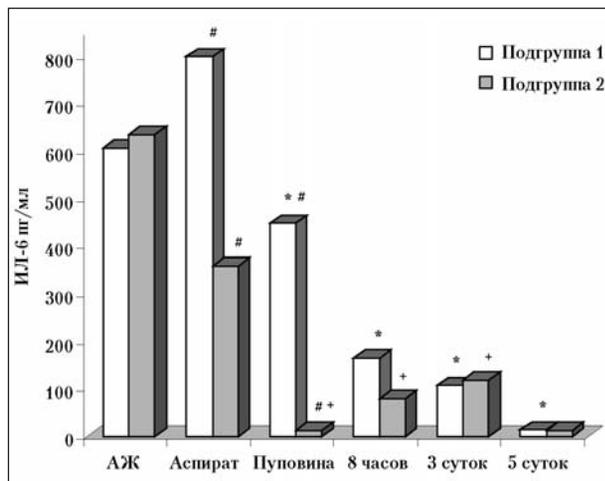


Рис. 1. Концентрация ИЛ-6 в различных биологических жидкостях у недоношенных новорожденных без признаков ДН.

* – $p < 0,05$ достоверность отличий между группами детей; # – $p < 0,05$ достоверность отличий в подгруппе 1; + – $p < 0,05$ достоверность отличий в подгруппе 2.

ассоциированы с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-6. Конец первого периода родов характеризовался различными концентрациями ИЛ-6 в плазме периферической крови рожениц: от 47,77 пг/мл до 79,03 пг/мл ($M \pm \sigma = 72,99 \pm 8,5$ пг/мл). Содержание исследуемого интерлейкина в различных биологических жидкостях матерей и недоношенных новорожденных представлено на рис. 1. Инфицирование амниотической жидкости вызывает значительные изменения в продукции интерлейкинов, что способствует преждевременному разрыву плодных оболочек [1, 5, 19]. В ответ на внедрение патогенов начинается мощная экспрессия ИЛ-6 плацентарными макрофагами. Поэтому определение концентрации ИЛ-6 в амниотической жидкости является чувствительным тестом, используемым в качестве диагностики бактериального инфицирования и критерием наступления преждевременных родов [7, 20]. Определение цитокинов в амниотической жидкости необходимо для уточнения характера патологического процесса и прогноза для новорожденного ребёнка. Концентрация ИЛ-6 в амниотической жидкости варьировала от 308,66 пг/мл до 851,89 пг/мл ($M \pm \sigma = 607,4 \pm 140,2$ пг/м), что свидетельствует о наличии интраамниотической инфекции у матери и сопряжено с высоким риском внутриутробного инфицирования у ребёнка.

У новорожденных без признаков ОРДС выявлены индивидуальные колебания уровней синтеза ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови. Новорожденные этой группы разделены на 2 подгруппы, различающиеся по концентрации этого интерлейкина. Первая подгруппа – 17,4% наблюдений, характеризовалась высоким содержанием исследуемого ИЛ в остаточной пуповинной крови: $M \pm \sigma = 447,5 \pm 138,4$ пг/мл. Во второй подгруппе – 82,6% случаев, выявлена достоверно низкая ($p < 0,001$) функциональная активность ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови: $M \pm \sigma = 12,2 \pm 5,1$ пг/мл.

Внутриутробно в обмене амниотической жидкости принимают активное участие лёгкие и желудочно-кишечный тракт плода [17, 24]. В желудочном аспирате, полученном сразу после рождения, определяются все биологически активные вещества, находящиеся в амниотической жидкости. В отличие от БАЛ, который у недоношенного ребёнка не всегда можно получить в необходимом для исследования количестве, получение аспириата из желудка всегда возможно. В желудочном аспирате, полученном сразу после рождения, определялось статистически достоверное ($p < 0,05$) различие содержания ИЛ-6: у новорождённых 1-й подгруппы $M \pm \sigma = 852,9 \pm 309,7$ пг/мл, во 2-й подгруппе — $M \pm \sigma = 358,0 \pm 170,6$ пг/мл.

В дальнейшем у новорожденных обеих подгрупп динамика продукции ИЛ-6 в плазме крови была разнонаправленной. В 1-й подгруппе через 8 часов после рождения у новорождённых содержание ИЛ-6 в плазме крови достоверно снижалось ($p < 0,05$). К 5-м суткам жизни выработка ИЛ-6 значительно снизилась и составила $M \pm \sigma = 14,02 \pm 5,0$ пг/мл.

Во 2-й подгруппе через 8 часов после рождения экспрессия ИЛ-6 достоверно ($p < 0,05$) увеличилась в 4 раза ($M \pm \sigma = 80,3 \pm 27,6$ пг/мл). К 3-м суткам постнатального возраста выявлена максимальная продукция ИЛ-6 в плазме крови, средняя величина исследуемого показателя составила $M \pm \sigma = 118,3 \pm 81,6$ пг/мл, что достоверно выше по сравнению с исходным показателем ($p < 0,05$). Затем содержание ИЛ-6 в плазме крови к 5-м суткам жизни снизилось: $M \pm \sigma = 13,04 \pm 5,47$ пг/мл.

Выявленные отличия содержания провоспалительного ИЛ-6 у новорождённых обусловлены отягощённым акушерским анамнезом матерей. Во 2-й подгруппе в 21,7% случаев настоящей беременности предшествовали медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши. Течение настоящей беременности осложнилось угрозой прерывания у 21,7% матерей. В этой подгруппе встречалась многоплодная беременность в 17,3% наблюдений. Причиной наступления преждевременных родов явилось дородовое излитие околоплодных вод в 21,7% наблюдений. Тяжёлая форма гестоза явилась причиной преждевременных родов у 4,3% матерей 2-й подгруппы.

У новорождённых этой группы период ранней постнатальной адаптации протекал благоприятно. Это связано с полноценной респираторно-гемодинамической адаптацией, синхронизацией функциональных систем к условиям внеутробной жизни; с ненарушенным газообменом и полноценным синтезом эндогенного сурфактанта, полноценным функционированием иммунной системы, препятствующей реализации внутриутробной инфекции.

Низкая продукция ИЛ-6 у части новорождённых связана с транзиторной недостаточностью иммунной системы, индивидуальными особенностями ребёнка и, возможно, зависит от медикаментозной терапии, которую получала мать во время беременности.

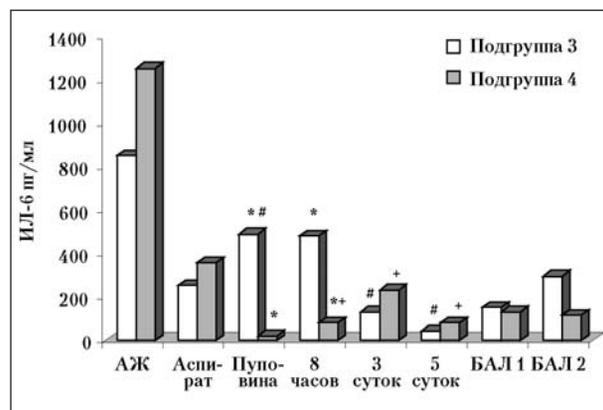


Рис. 2. Концентрация ИЛ-6 в различных биологических жидкостях у новорождённых с БГМ.

* — $p < 0,05$ достоверность отличий между группами больных; # — $p < 0,05$ достоверность отличий в подгруппе 3; + — $p < 0,05$ достоверность отличий в подгруппе 4.

Содержание интерлейкина-6 в различных биологических жидкостях у недоношенных новорождённых с ОРДС (группа «А»). Содержание ИЛ-6 в различных биологических жидкостях у недоношенных новорождённых с ОРДС представлено на рис. 2. В конце первого периода родов определяли различное содержание ИЛ-6 в плазме периферической крови рожениц: от 14,97 пг/мл до 117,74 пг/мл, $M \pm \sigma = 51,7 \pm 15,7$ пг/мл. Концентрация ИЛ-6 в амниотической жидкости варьировала от 609,7 пг/мл до 3869 пг/мл ($M \pm \sigma = 1217,4 \pm 296,4$ пг/мл), в 3-х наблюдениях отмечено значительное увеличение концентрации до 1624-3869 пг/мл. В 32,4% случаев причиной наступления родов был преждевременный разрыв плодных оболочек, что ассоциировано с высокой экспрессией ИЛ-6 и соответствует данным ряда авторов [21–23].

Индивидуальные колебания синтеза ИЛ-6 выявлены в остаточной пуповинной крови у новорождённых с ОРДС. В связи с этим выделены 2 подгруппы, различающиеся по содержанию этого интерлейкина в остаточной пуповинной крови. В 3-й подгруппе — 38,2% наблюдений, определялось высокое содержание исследуемого ИЛ: $M \pm \sigma = 493,3 \pm 92,3$ пг/мл. Четвёртая подгруппа — 61,8% случаев, характеризовалась низким содержанием ИЛ-6, $M \pm \sigma = 20,3 \pm 8,7$ пг/мл. Различия между этими подгруппами статистически значимо ($p < 0,05$).

В желудочном аспирате, полученном сразу после рождения, определялась высокая продукция ИЛ-6: $M \pm \sigma = 607,4 \pm 340,3$ пг/мл у новорождённых 3-й подгруппы и $636,04 \pm 177,5$ пг/мл у детей 4-й подгруппы.

Динамика концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови у новорожденных обеих подгрупп была разнонаправленной. В 3-й подгруппе через 8 часов после рождения величина показателя в сыворотке крови практически не изменялась. К 3-м суткам постнатального возраста произошло достоверное ($p < 0,05$) снижение ИЛ-6 в плазме крови, по сравнению с исследованием при рождении. К 5-м суткам жизни уровень интерлейкина снизился до $44,4 \pm 17,7$ пг/мл, что соответствует физиологическому значению содержания ИЛ-6 у здоровых детей и взрослых [2].

В 4-й подгруппе изменения ИЛ-6 были противоположными. Через 8 часов после рождения концентрация интерлейкина увеличилась в 4 раза. К 3-м суткам лечения синтез ИЛ-6 достоверно увеличился ($p < 0,05$), его содержание в сыворотке крови составило ($M \pm \sigma$) - $233,6 \pm 181,5$ пг/мл. К 5-м суткам жизни произошло снижение содержания ИЛ-6 в плазме крови: $M \pm \sigma = 83,1 \pm 30,6$ пг/мл, что в 2 раза выше, чем у новорождённых 3-й подгруппы. Выявлены индивидуальные колебания уровней этого провоспалительного интерлейкина. У 2-х новорождённых 4-й подгруппы концентрация ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови была достаточно низкой: 8,44 и 9,11 пг/мл, соответственно, однако, к 3-м суткам жизни продукция этого интерлейкина достоверно увеличилась ($p < 0,05$) до 291,9 и 608,4 пг/мл, это совпало с появлением клинико-рентгенологических признаков напряжённого пневмоторакса.

В то же время у 2-х новорождённых с исходно высоким уровнем ИЛ-6 в течение первых часов жизни, несмотря на профилактическое введение «Куросурфа», развился классический вариант ОРДС. В течение 48-и часов прогрессивно нарастали клинико-лабораторные признаки полиорганной недостаточности и наступил летальный исход.

Содержание ИЛ-6 в бронхоальвеолярной жидкости, аспирированной после рождения (до введения сурфактанта «Куросурф»), достоверно не отличалось: в 1-й подгруппе $M \pm \sigma = 154,3 \pm 86,5$ пг/мл и 2-й — $134,2 \pm 61,5$ пг/мл. Через 8 часов после введения «Куросурфа» у новорождённых 1-й подгруппы произошло увеличение содержания ИЛ-6 до $299,7 \pm 70,7$ пг/мл; у новорождённых 2-й подгруппы отмечалось незначительное снижение до $117,4 \pm 58,1$ пг/мл. Возрастание ИЛ-6 в 3-й подгруппе и его снижение в 4-й подгруппе было статистически недостоверным ($p > 0,05$). Изменения концентрации ИЛ-6 в бронхоальвеолярной жидкости отражали процессы, происходящие в лёгких: повреждение альвеолярного эпителия, формирование гиалиновых мембран (ГМ), расстройства кровообращения. При проведении корреляционного анализа выявлено наличие сильной связи уровня ИЛ-6 в бронхоальвеолярной жидкости, и оценкой по Апгар на 1-й минуте жизни ($r = 0,88$; $p = 0,009$), длительностью ИВЛ ($r = 0,82$, $p = 0,05$), что подтверждает взаимосвязь степени тяжести ante- и интранатальной гипоксии и интенсивности продукции ИЛ-6. Повышенное содержание ИЛ-6 в БАЛ свидетельствует, возможно, о внутриутробном повреждении альвеолярного эпителия, что способствует развитию ОРДС и влияет на длительность ИВЛ.

Выявленные отличия экспрессии провоспалительного ИЛ-6 в сыворотке крови новорождённых с ОРДС обусловлены отягощённым акушерским анамнезом матерей. В 3-й подгруппе в 20,6% случаев настоящей беременности предшествовали медицинские аборт и самопроизвольные выкидыши, причиной наступления преждевременных родов явилось дородовое излитие околоплодных вод в 20,6% наблюдений. Тяжёлая форма гестоза — причина преждевременных родов у 17,6% матерей 4-й подгруппы.

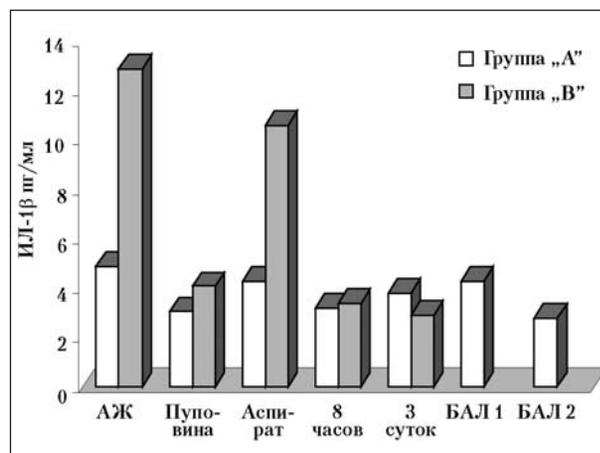


Рис. 3. Содержание ИЛ-1β в различных биологических жидкостях у недоношенных новорождённых.

У 38,2% новорождённых высокое содержание ИЛ-6 в амниотической жидкости, вероятно, стимулировало активность макрофагов ворсин хориона и способствовало возрастанию ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови. Повышенное содержание исследуемого интерлейкина в желудочном аспирате тесно связано с его содержанием в амниотической жидкости.

В то же время, у части новорождённых в остаточной пуповинной крови и содержание ИЛ-6 было низким. Такая закономерность наблюдалась у новорождённых, рожденных от матерей с гестозом. Вероятно, это связано с влиянием медикаментозной терапии, направленной на восстановление маточно-плацентарно-плодового кровотока. При этом в первые часы после рождения происходила значительная активация синтеза ИЛ-6, достигающая своего пика к 3-м суткам постнатальной жизни, что совпадает с окончанием периода напряжённой постнатальной респираторно-гемодинамической и метаболической адаптации.

Антибактериальная и иммунозаместительная терапия в подавляющем большинстве случаев оказались эффективными: наряду со снижением содержания ИЛ-6 у всех новорождённых отмечена положительная клиническая динамика. Каких-либо преимуществ в использованных комбинациях препаратов не выявлено. В то же время, четыре ребёнка 2-й подгруппы не получали антибиотиков и внутривенные иммуноглобулины. У них также отмечена положительная клинико-лабораторная динамика: нормализовался газовый состав крови, дыхательная недостаточность разрешилась и новорождённые были экстубированы.

Содержание интерлейкина — 1β в различных биологических жидкостях у недоношенных новорождённых. Содержание ИЛ-1β в сыворотке периферической крови у всех рожениц в конце первого периода родов составляла $3,5 \pm 0,7$ пг/мл. В амниотической жидкости рожениц группы «В» содержание ИЛ-1β было в 2,6 раза выше, чем в исследуемой среде группы «А» (рис. 3). Статистически достоверных отличий не выявлено. Аналогичная ситуация характерна для концентрации ИЛ-

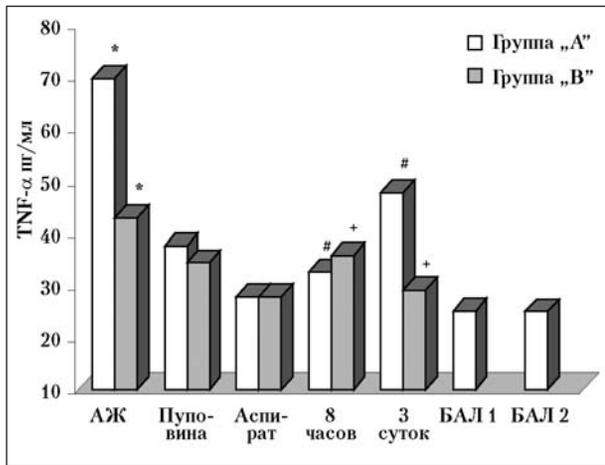


Рис. 4. Содержание TNF-α в различных биологических жидкостях у недоношенных новорождённых.

*, +, # – $p < 0,05$ достоверность различий между исследуемыми группами.

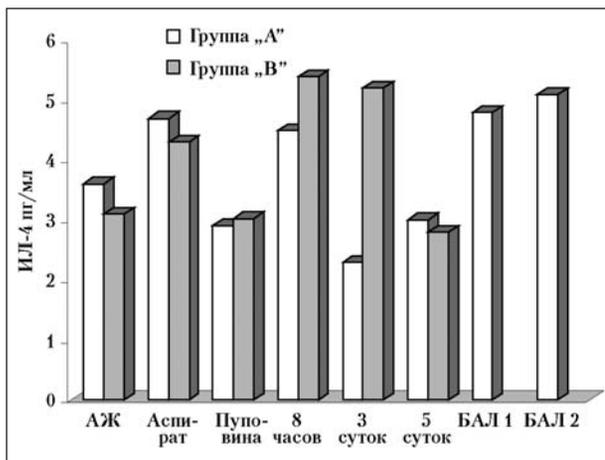


Рис. 5. Содержание ИЛ-4 в различных биологических жидкостях у недоношенных новорождённых.

1β в желудочном аспирате у новорождённых. Экспрессия исследуемого интерлейкина в группе «В» достигала величины $M \pm \sigma = 10,6 \pm 11,4$ пг/мл, в группе «А» – $4,3 \pm 4,2$ пг/мл, т. е. была в 2,5 раза ниже, но данные различия также статистически недостоверны. У новорождённых группы «В» выявлена обратная сильная корреляционная связь ($r = -0,96$; $p = 0,008$) между продукцией ИЛ-1β в амниотической жидкости и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни.

Производство ИЛ-1β в остаточной пуповинной крови и плазме крови у новорождённых обеих групп было одинаковым. При рождении средняя величина показателя составляла $3,1 \pm 1,7$ пг/мл у детей группы «А» и $4,1 \pm 2,1$ пг/мл – в группе «В». При дальнейшем наблюдении содержание исследуемого интерлейкина было стабильным у всех новорождённых. Достоверных отличий в концентрациях ИЛ-1β между новорождёнными обеих групп не выявлено ($p > 0,05$).

Сразу после рождения содержание ИЛ-1β в бронхоальвеолярной жидкости составляло $M \pm \sigma = 4,3 \pm 1,8$ пг/мл,

через 8 часов после введения «Куросурфа» средняя величина показателя снизилась до $2,8 \pm 0,1$ пг/мл. Данные различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Содержание TNF-α в различных биологических жидкостях у недоношенных новорождённых. Основным источником TNF-α при срочных и преждевременных родах являются макрофаги плаценты [7]. TNF-α подавляет миграцию клеток трофобласта и индуцирует апоптоз в плаценте [25].

В конце первого периода родов содержание TNF-α в сыворотке периферической крови рожениц группы «А» составляло $36,0 \pm 8,3$ пг/мл, в группе «В» – $34,4 \pm 12,2$ пг/мл, т. е. достоверно не отличались. В амниотической жидкости рожениц выявлены достоверные отличия ($p < 0,05$) содержания TNF-α: в группе «А» $M \pm \sigma = 69,7 \pm 23,4$ пг/мл, в группе «В» – $43,0 \pm 18,0$ пг/мл (рис. 4). Содержание TNF-α в желудочном аспирате у новорождённых обеих групп была одинаковым.

Динамика содержания TNF-α в сыворотке крови у новорождённых была следующей: при рождении продукция TNF-α у новорождённых обеих групп была одинаковой. Через 8 часов после рождения у детей без признаков ОРДС экспрессия исследуемого интерлейкина достоверно увеличилась ($p < 0,05$), по сравнению с новорождёнными группы «А». Однако к 3-м суткам жизни у детей группы «В» произошло снижение содержания TNF-α до $29,07 \pm 4,2$ пг/мл, а у больных группы «А» – достоверно увеличилась ($p < 0,05$) до $47,9 \pm 5,2$ пг/мл.

В БАЛ непосредственно после рождения и через 8 часов после введения «Куросурфа» значительных изменений содержания TNF-α не было ($M \pm \sigma = 25,2 \pm 2,4$ пг/мл).

При проведении корреляционного анализа выявлено наличие сильной связи продукции TNF-α и ИЛ-1β в желудочном аспирате ($r = 0,89$; $p = 0,003$), что свидетельствует о внутриутробной активности клеток моноцитарно-макрофагального ряда, преобладании в первые сутки жизни влияния провоспалительных цитокинов.

Содержание интерлейкина – 4 в биологических жидкостях у недоношенных новорождённых. При исследовании содержания ИЛ-4, ингибирующего дифференцировку Т-хелперов 1 типа и угнетающего синтез провоспалительных цитокинов макрофагами, выявлены следующие изменения. Содержание ИЛ-4 в конце первого периода родов в периферической крови рожениц группы «А» составляла $4,59 \pm 0,88$ пг/мл, в группе «В» – $3,9 \pm 0,09$ пг/мл, данные показатели не имели статистически значимых отличий ($p > 0,05$). Продукция ИЛ-4 в различных биологических жидкостях матерей и новорождённых представлена на рис. 5. Экспрессия исследуемого интерлейкина в амниотической жидкости рожениц, желудочном аспирате новорождённых была идентичной.

Содержание ИЛ-4 в остаточной пуповинной крови не имело достоверных отличий, и составляло у новорождённых группы «А» $2,87 \pm 1,3$ пг/мл, группы «В» – $3,02 \pm 2,7$ пг/мл. Через 8 часов после рождения экспрессия интерлейкина увеличилась у новорождённых обеих групп: в группе «А» продукция ИЛ-4 увеличилась на 55,1%, в группе «В» рост показателя составил 73,3%. К 3-м суткам жизни у новорождённых с ОРДС произош-

Динамика количества лейкоцитов и лейкоцитограммы у недоношенных новорождённых ($M \pm \sigma$)

Показатель	Значения показателей на этапах исследования (сутки)					
	1-е		3-и		5-е	
	Группа «А»	Группа «В»	Группа «А»	Группа «В»	Группа «А»	Группа «В»
WBC, $\cdot 10^9/\text{л}$	23,9 \pm 8,9	20,2 \pm 5,2###,*	20,9 \pm 12,6*	21,5 \pm 6,5	22,7 \pm 14,1***	14,1 \pm 5,5***,###
Lymph., $\cdot 10^9/\text{л}$	9,7 \pm 5,1	7,7 \pm 5,2	7,7 \pm 5,9	10,0 \pm 5,2##	8,2 \pm 6,2***	6,2 \pm 4,2##,***
Mid., $\cdot 10^9/\text{л}$	2,6 \pm 1,4	3,4 \pm 4,6#,*	2,8 \pm 1,9**	1,3 \pm 0,7#,**	2,5 \pm 1,5***	1,6 \pm 0,7***
Gran., $\cdot 10^9/\text{л}$	11,2 \pm 5,4	12,0 \pm 4,4###	10,1 \pm 6,3	10,2 \pm 1,4	10,0 \pm 5,0***	6,3 \pm 2,2###,***
Lymph., %	41,1 \pm 13,6	32,5 \pm 12,6	43,4 \pm 12,8	36,3 \pm 13,2	41,9 \pm 11,8	37,5 \pm 14,0
Mid., %	11,3 \pm 4,8	10,6 \pm 4,4#,*	14,1 \pm 6,6**	6,4 \pm 3,5#,**,##	13,2 \pm 6,7	12,4 \pm 4,7##
Gran., %	47,6 \pm 13,1	51,4 \pm 14,5	49,6 \pm 10,3	50,2 \pm 11,0	49,4 \pm 9,5	45,8 \pm 10,4

Примечание. * — $p < 0,05$ статистически достоверные отличия между группами в 1-е сутки жизни; ** — $p < 0,05$ статистически достоверные отличия между группами в 3-и сутки жизни; *** — $p < 0,05$ статистически достоверные отличия между группами в 5-е сутки жизни; # — $p < 0,05$ статистически достоверные отличия в группе «В» между 1-и 3-и сутками жизни; ## — $p < 0,05$ статистически достоверные отличия в группе «В» между 3-и 5-и сутками жизни; ### — $p < 0,05$ статистически достоверные отличия в группе «В» между 1-и 5-и сутками жизни.

ло снижение экспрессии ИЛ-4 до уровня $2,26 \pm 3,5$ пг/мл, у детей группы «В» данный показатель не изменился. К 5-м суткам наблюдения средние величины интерлейкина снизились у новорождённых обеих групп. Изменения средних величин ИЛ-4 являются статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Продукция ИЛ-4 в бронхоальвеолярной жидкости после рождения и через 8 часов после введения «Курсурфа» не изменялась и составляла $4,8 \pm 1,8$ пг/мл.

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая сильная корреляционная связь уровня ИЛ-4 в амниотической жидкости и оценкой по Апгар на 1-й минуте жизни у новорождённых группы «А» ($r = 0,77$; $p = 0,001$), что свидетельствует о взаимосвязи степени тяжести ante- и интранатальной гипоксии и внутриутробной экспрессии ИЛ-4 плацентарными макрофагами.

Изменения количества лейкоцитов и лейкоцитограммы недоношенных новорождённых. Изменения количества лейкоцитов (WBC) и лейкоцитарной формулы в периферической крови новорождённых представлены в табл. 4.

Общее количество лейкоцитов в периферической крови новорождённых обеих групп в течение 3-х суток жизни не имело статистически значимых отличий. Статистически достоверное снижение средней величины общего количества лейкоцитов в периферической крови новорождённых группы «В» выявлено к 5-м суткам постнатального возраста, по сравнению с первыми сутками жизни с новорождёнными этой группы и детьми группы «А» ($p < 0,05$).

Изменения лейкоцитограммы в группах носили индивидуальный характер. Абсолютное количество лимфоцитов у новорождённых обеих групп в 1-е сутки жизни достоверно не отличалось, но процентное содержание лимфоцитов было достоверно выше у новорождённых группы «А» ($p < 0,05$).

В течение 5 суток жизни и абсолютное, и процентное содержание лимфоцитов у новорождённых обеих групп достоверно не изменились, однако к 5-м суткам жизни среднее количество лимфоцитов было достоверно ниже у детей группы «В» ($p < 0,05$).

Абсолютное и процентное содержание моноцитов, эозинофилов, базофилов у больных группы «А» в течение

всего времени лечения практически не изменялось. У новорождённых группы «В» к 3 суткам жизни количество этих клеток достоверно снизилось ($p < 0,05$), по сравнению с 1-ми сутками жизни, кроме того, средняя величина показателя была достоверно ниже, чем у детей группы «А». К 5-м суткам жизни у новорождённых группы «В» процентное содержание клеток среднего размера достоверно ($p < 0,05$) увеличилось, по сравнению с третьими сутками жизни.

Абсолютное количество гранулоцитов у новорождённых группы «А» достоверно не отличалось на протяжении всего времени лечения. У новорождённых группы «В» к 5-м суткам постнатального возраста средняя величина показателя достоверно снизилась ($p < 0,05$), по сравнению с 1-ми сутками жизни. К 5-м суткам постнатального возраста среднее количество гранулоцитов у детей группы «В» было достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе «А».

При проведении корреляционного анализа выявлена обратная корреляционная связь средней силы между концентрацией ИЛ-1 β в пуповинной крови и количеством гранулоцитов в первые сутки жизни ($r = -0,66$; $p < 0,05$). Через 8 часов после рождения в плазме крови новорождённых появилась сильная корреляционная связь ИЛ-4 с количеством гранулоцитов ($r = 0,91$; $p < 0,05$) и обратная связь с содержанием лимфоцитов ($r = -0,95$; $p < 0,05$). У новорождённых группы «А» в бронхоальвеолярном лаваже, полученном сразу после рождения, определялись единичные гранулоциты, моноциты и лимфоциты, что подтверждает отсутствие воспалительного процесса в лёгких.

У недоношенных новорождённых без признаков ОРДС к 5-м суткам жизни отмечаются изменения количества лейкоцитов и лейкоцитограммы. У новорождённых с БГМ к 5-м суткам постнатального возраста снижения общего количества лейкоцитов и изменений лейкоцитограммы не регистрировалось. Необходимо отметить, что у недоношенных новорождённых с ОРДС при проведении ИВЛ не произошло развития пневмонии.

Проведённое исследование выявило особенности ранней постнатальной иммунной адаптации у недоношенных новорождённых. Наибольшие изменения характерны для провоспалительного ИЛ-6. Экспрессия

этого цитокина в биологических жидкостях вариabельна и зависит от факторов, влияющих на внутриутробное состояние плода: угрозы прерывания беременности, соматической патологии матери, развития тяжёлой формы гестоза. Высокая продукция ИЛ-6 происходит в пределах маточно-плацентарного комплекса, о чём свидетельствует его высокое содержание в амниотической жидкости. В желудочном аспирате новорождённых, полученном сразу после рождения, также отмечалась повышенная концентрация ИЛ-6, что подтверждает внутриутробную стимуляцию макрофагальных реакций и Т-клеточного иммунитета плода.

Существующая сильная корреляционная связь уровня ИЛ-6 в бронхоальвеолярной жидкости и оценкой по Апгар на 1-й минуте жизни и длительностью ИВЛ, свидетельствует о взаимосвязи степени тяжести ante- и интранатальной гипоксии и интенсивности продукции ИЛ-6.

По данным литературы повышение уровня ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови новорождённого имеет определённую патогенетическую связь с характером воспалительных реакций в последе [15, 17]. В нашем исследовании экспрессия ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови наиболее выражена у недоношенных новорождённых с развившимся ОРДС, хотя в единичных случаях высокая продукция ИЛ-6 встречается и у недоношенных новорождённых с неосложнённым течением раннего неонатального периода. Повышение концентрации ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови является неспецифической реакцией, возникающей в ответ на развитие воспалительного процесса в плаценте, что подтверждается морфологическими исследованиями плаценты и соответствует данным ряда авторов [15, 17]. После рождения низкая внутриутробная продукция ИЛ-6 сменяется активацией иммунной системы новорождённого, нарастанием экспрессии ИЛ-6 и продолжается до 3-х суток жизни. Нормализация продукции ИЛ-6 у всех новорождённых происходит к 5-м суткам жизни и совпадает с окончанием периода постнатальной адаптации.

Синергизм провоспалительных цитокинов проявлялся в экспрессии TNF- α в амниотической жидкости, желудочном аспирате. Выявленная сильная корреляци-

онная связь продукции TNF- α и ИЛ-1 β в желудочном аспирате свидетельствует о повышенной экспрессии в первые сутки жизни влияния провоспалительных цитокинов.

Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови новорождённых не имел статистически достоверных различий на протяжении всего времени исследования. Экспрессия этого интерлейкина была стабильной и обеспечивала необходимый баланс про- и противовоспалительных цитокинов.

При ОРДС наличие обратной сильной корреляционной связи между продукцией ИЛ-1 β , сильной связи уровня ИЛ-4 в амниотической жидкости, ИЛ-6 в бронхоальвеолярной жидкости, аспирированной сразу после рождения, и оценкой по Апгар на 1-й минуте жизни, длительностью ИВЛ, свидетельствует о взаимосвязи степени тяжести ante- и интранатальной гипоксии и интенсивности продукции исследуемых интерлейкинов.

Альвеолярные макрофаги, выстилающие альвеолы, являются важнейшими клетками в поддержании иммунного гомеостаза в лёгких. Продукция интерлейкинов альвеолярными макрофагами у новорождённых с ОРДС отражала течение патологического процесса в лёгких.

Заключение

Полученные данные подтверждают наличие у недоношенных новорождённых баланса между провоспалительными и противовоспалительными интерлейкинами, достаточно зрелой иммунной системы, препятствующей развитию воспалительного процесса на фоне ОРДС и во время проведения ИВЛ. При ОРДС не отмечалось угнетения функционального состояния клеток моноцитарно-макрофагального ряда по выработке провоспалительных цитокинов. Изменения провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов способствовали постнатальной адаптации иммунной системы недоношенного новорождённого. Проводимое лечение обеспечило противoinфекционную защиту, поддержание гомеостаза и витальных функций организма недоношенных новорождённых.

Авторы приносят благодарность Малаховой С. В. за помощь в выполнении данной работы.

Литература

1. Ганковская Л. В., Макаров О. В., Ковальчук Л. В. и соавт. Система цитокинов амниотической жидкости при внутриутробной инфекции. Мат-лы ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Новые технологии в перинатологии» М.; 2008. 19.
2. Казюкова Т. В., Левица А. А., Сергеева А. И. и соавт. Феррокинетики и цитокины в раннем онтогенезе человека. Педиатрия 2008; 87 (1): 16.
3. Никитина Л. А., Демидова Е. М., Радзинский В. Е. и соавт. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации. Акушерство и гинекология 2007; 3: 6.
4. Прямова Ю. В., Самсыгина Г. А. Фетальный иммунный ответ на протяжении 22–40 недель гестации. Педиатрия 2007; 86 (1): 7–14.
5. Посисеева Л. В., Сотникова Н. Ю. Иммунология беременности. Акушерство и гинекология 2007; 5: 42–44.
6. Laham N., Brennecke S. P., Bendtzen K., Rice G. E. Tumour necrosis factor alpha during human pregnancy and labour: maternal plasma and amniotic fluid concentrations and release from intrauterine tissues. Eur. J. Endocrinol. 1994; 131 (6): 607–614.
7. Steinborn A., von Gall C., Hildenbrand R. et al. Identification of placental cytokine – producing cells in term and preterm labor. Obstet. Gynecol. 1998; 91 (3): 329–335.
8. Wegmann T. G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T. R. Bidirectional cytokine in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? Immunol. Today 1993; 14 (7): 353–356.
9. Szekeres-Bartho J., Wegmann T. G. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. J. Reprod. Immunol. 1996; 31 (1–2): 81–95.
10. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.; 2008.
11. Сельков С. А., Павлов О. В. Плацентарные макрофаги. М.; Товарищество научных изданий КМК: 2007.
12. Romero R., Mazar M., Sepulveda W. et al. Tumor necrotic factor in preterm and term labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 166 (5): 1576–1587.
13. Opsjin S. L., Wathen N. C., Tingstad S. et al. Tumor necrotic factor, interleukin-1, and interleukin-6 in normal human pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169 (2): 397–404.
14. Laham N., Brennecke S. P., Bendtzen K. et al. Tumor necrotic factor ? during human pregnancy and labor: maternal plasma and amniotic fluid concentrations and release from intrauterine tissues. Eur. J. Endocrinol. 1994; 131 (6): 607–614.

15. Макаров О. В., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. Невынашивание беременности, инфекция, врождённый иммунитет. М.; ГЭОТАР-Медиа: 2007.
16. Бирюкова Т. В., Солдатова И. Г., Володин Н. Н., и соавт. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина 8 и С-реактивного белка в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе. Педиатрия 2007; 86 (4): 43–50.
17. Глуховец Б. И., Глуховец Н. И. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы. М.; МЕДпресс-информ: 2006.
18. Детьярёва М. В., Детьярёв Д. Н., Володин В. В. и соавт. Роль интерлейкина 1 и фактора некроза опухолей у новорождённых детей в норме и патологии. Педиатрия 1996; 75 (1): 93–96.
19. Marret H., Deskamps P., Fignon A. et al. Management of premature rupture of membranes in a monofetal pregnancy before 28 weeks gestation. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris) 1998; 27 (7): 665–675.
20. Romero R., Yoon B. H., Mazor M. et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. Am J. Gynecol. Obstet. 1993; 169 (4): 839–851.
21. Holst R. M., Mattshy-Balter I., Wennerholm U. B. et al. Interleukin-6 in cervical fluid of Swedish women in preterm labor relationship to microbial invasion of amniotic fluid, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2005; 84 (6): 551–557.
22. Shaarawy M., Nagui A. R. Enhanced expression of cytokines may play a fundamental role in the mechanisms of immunologically mediated recurrent spontaneous abortion. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1997; 76 (3): 205–211.
23. Shobokshi A., Shaarawy M. Maternal serum and amniotic fluid cytokines in patients with preterm premature rupture of membranes with and without intrauterine infection. Int. J. Gynecol. Obstet. 2002; 79 (3): 209–215.
24. Внутривутробное развитие человека. Милованов А. П., Савельева С. В. (ред.). М.: МБД; 2006.
25. Runic R., Lockwood C. J., Ma Y. et al. Expression of Fas ligand by human cytotrophoblasts: implications in placentation and fetal survival. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81 (8): 3119–3122.

Поступила 04.06.09

The Department of Anesthesiology of the
Mount Sinai School of Medicine, New York, N.Y.

presents the

**28th Annual Symposium: Clinical Update in Anesthesiology,
Surgery and Perioperative Medicine**

with International Faculty and Industrial Exhibits

Course Directors: George Silvay, MD, PhD & Marc Stone, MD

January 17-22, 2010
The Atlantis Resort
Paradise Island,
Bahamas



Abstracts will be accepted for poster discussion presentation in the following areas: new surgical, anesthetic, perfusion and perioperative techniques; monitoring; new pharmacologic agents; interesting case reports and series; basic science research related to anesthesia and surgery.

The deadline for abstract submission is Friday, October 16, 2009.
Abstract presenters must be registered for the meeting in order to present their work. Meeting tuition will not be waived for poster presenters.

For information and abstract forms contact:

Helen Phillips, Box 1010, The Mount Sinai School of Medicine

One Gustave L. Levy Place, New York, NY 10029-6574

Phone: 212-241-7630; Fax: 212-426-2009

E-mail: helen.phillips@mountsinai.org