

Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией

G.H. Чистякова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева, С.В. Бычкова, Е.В. Занина, Б.Т. Чарипова

Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества, Екатеринбург

Pro- and anti-inflammatory mediators in neonates with perinatal pathology

G.N. Chistyakova, I.I. Remizova, I.A. Gazieva, S.V. Bychkova, E.V. Zanina, B.T. Charipova

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Yekaterinburg

Цель: определение уровня про- и противовоспалительных медиаторов в динамике раннего периода адаптации у детей с перинатальной патологией. Проанализированы результаты обследования 53 новорожденных детей с перинатальной патологией, в том числе 18 детей с внутриутробной инфекцией, 20 — с перинатальным поражением ЦНС и 15 детей, перенесших асфиксию и не имеющих инфекционной и неврологической патологии. Группу контроля составили 30 здоровых новорожденных с физиологическим течением раннего периода адаптации. Определение уровня медиаторов межклеточного взаимодействия (про- и противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы) в пуповинной и периферической крови (на 5–7-е сутки жизни) проводили методом иммуноферментного анализа. Установлено, что снижение уровня интерлейкина (IL)-1 β , фактора некроза опухоли, IL-10, сопряженное с повышением содержания интерферона и IL-6 в пуповинной крови, является следствием гипоксических изменений в организме новорожденного. Отличительным признаком, характеризующим цитокиновый профиль детей с внутриутробной инфекцией, является обнаружение гиперцитокинемии (содержание IL-6 и IL-8 более 70 пг/мл) при рождении в сочетании с высокой концентрацией острофазных белков, сохраняющейся на протяжении раннего периода адаптации. Особенности развития иммунного ответа у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС является достоверное увеличение содержания IL-8 в течение первой недели жизни и концентрации С-реактивного протеина на 5–7-е сутки жизни.

Ключевые слова: новорожденные, перинатальная патология, цитокины, белки острой фазы

Objective: to determine the levels pro- and anti-inflammatory mediators in children with perinatal pathology over time during an early adaptation period. The results of examination were analyzed in 53 newborn infants with perinatal pathology, including 18 babies with intrauterine infection, 20 with perinatal central nervous system (CNS) lesion, and 15 with birth asphyxia and no infectious or neurological diseases. A control group consisted of 30 healthy newborn infants with the physiological course of the early adaptation period. Enzyme immunoassay was used to determine the umbilical cord and peripheral blood levels of intercellular communication mediators (pro- and anti-inflammatory cytokines, acute-phase proteins) on 5–7 days of life. The reduction in interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor- α (TNF- α), and IL-10 levels, which was associated with the elevated umbilical cord blood concentrations of interferon- γ (IFN- γ) and IL-6, was ascertained to be a result of neonatal hypoxic changes. The distinctive characteristic of the cytokine profile in the infants with intrauterine infection is the detection of birth hypercytokinemia (IL-6 and IL-8 levels of more than 70 pg/ml) in conjunction with the high acute-phase protein concentration that is retained during the early adaptation period. The specific features of development of an immune response in the newborn infants with perinatal CNS injury are significant increases in the level of IL-8 within the first week of life and in the concentration of C-reactive protein on 5–7 days of life.

Key words: neonatal infants, perinatal pathology, cytokines, acute-phase proteins.

Известно, что иммунная система играет ведущую роль в патогенезе, клиническом течении и ис-

ходе гипоксических и инфекционных заболеваний у новорождённых детей. Важным информативным показателем состояния иммунной системы ребенка в периоде адаптации служит уровень продукции цитокинов — полипептидных медиаторов, обеспечивающих взаимосвязь различных систем организма [1]. Вместе с тем выброс про- и противовоспалительных цитокинов, а также белков острой фазы является неспецифической реакцией иммунокомпетентных клеток на антигенный стимул любой природы. Многие исследователи указывают на высокую диагностическую ценность определения уровня интерлейкина (IL)-6, фактора некроза опухоли (TNF)- α , IL-8 в крови новорожденных при инфекционной патологии [2–5]. Другие авторы свидетельствуют о преимуще-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:66–70

Адрес для корреспонденции: Чистякова Гузель Нуховна — д.м.н., рук. отделения иммунологии и микробиологии Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

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

Газиева Ирина Александровна — к.б.н., ст.н.с. отделения иммунологии и микробиологии, ученый секретарь того же учреждения

Бычкова Светлана Владимировна — к.м.н., н.с. отделения биофизических и лучевых методов исследования того же учреждения

Занина Елена Васильевна — и.о. н.с. отделения патологии и физиологии новорожденных и детей раннего возраста

Чарипова Бибигуль Толегеновна — м.н.с. того же отделения

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

ственном значении данных цитокинов при оценке неврологических нарушений [6—12]. В то же время в литературе отсутствуют работы, посвященные сравнительной оценке содержания медиаторов межклеточного взаимодействия у детей, перенесших состояние гипоксии, в отсутствие и при наличии перинатальной патологии инфекционного и неинфекционного генеза.

Цель исследования: определение уровня про- и противовоспалительных медиаторов в динамике раннего периода адаптации у детей с перинатальной патологией, перенесших асфиксию при рождении.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клинико-лабораторное обследование 53 доношенных новорожденных с осложненным течением раннего неонатального периода: 18 детей с внутриутробными инфекциями (1-я группа), 20 новорожденных с перинатальным поражением ЦНС (2-я группа) и 15 детей, перенесших при рождении асфиксию и не имеющих инфекционной и неврологической патологии (3-я группа). Группу контроля составили 30 здоровых новорожденных с физиологическим течением раннего периода адаптации. Критериями исключения явились врожденные пороки развития, недоношенность, травматические поражения ЦНС.

Определение уровня медиаторов межклеточного взаимодействия (про- и противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы) в пуповинной и периферической крови (на 5—7-е сутки жизни) проводили методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями фирм-производителей: содержание IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, интерферона (IFN)- γ , TNF- α оценивали с использованием наборов фирмы «Bender Medsystems» (Австрия); концентрацию С-реактивного протеина — с помощью тест-систем фирмы «Biomerica» (США), уровень лактоферрина — с использованием наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия), содержание ферритина — с помощью наборов фирмы «Orgentec» (Германия). Детекцию результатов исследования проводили на иммуноферментных анализаторах «Victor» фирмы «LKB Wallac» и «Multiskan MCC/340» фирмы «Labsystems» (Финляндия).

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием пакета программ Statistica 6.0. Результаты исследования выражали в медианах и квартилях (нижнего — P25% и верхнего P75%). Для оценки достоверности различий между группами применяли непараметрический критерий Манна—Уитни. Уровень значимости различий между группами (p) с учетом поправки Бонферрони принимали за 0,017. Для оценки зависимости между количест-

венными переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена, между качественными и количественными переменными — коэффициент корреляции Кендалл-тау. Для оценки корреляционных взаимосвязей принимали уровень значимости $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все дети родились доношенными в сроке гестации $39,2 \pm 1,1$ нед. При клинической оценке состояния новорожденных было установлено, что большинство детей основных групп родились в состоянии асфиксии умеренной степени тяжести. Асфиксия тяжелой степени зафиксирована у 3 (16,7%*) детей в 1-й группе, у 4 (20%) — во 2-й группе и у 1 (13,3%) — в 3-й группе. В проведении реанимационных мероприятия нуждались 8 (44,4%), 11 (55%) и 1 (13%) ребенок по группам соответственно.

На второй этап выхаживания в отделение ранней реабилитации новорожденных были переведены практически все дети 1-й и 2-й групп и 1 ребенок из 3-й группы. Количество койко-дней, проведенных в стационаре, у детей 1-й и 2-й групп составляло $17,5 \pm 6,2$ и $14,9 \pm 5,9$. Дети 3-й группы и группы контроля были выписаны домой на 5—7-е ($5,6 \pm 1,1$) сутки жизни.

Результаты иммунологического обследования детей показали, что характерным признаком для новорожденных основных групп явилось достоверное снижение уровня IL-1 β в пуповинной крови (в 1,6 раза — в 1-й и 2-й группах, в 1,9 раза — в 3-й группе) и TNF- α (в 1,8 раза — в 1-й группе, в 2,4 раза во 2-й и 3-й группах) по сравнению с показателями у здоровых детей, что может свидетельствовать об угнетении функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагального звена, относящегося к системе врожденного иммунитета (см. таблицу). В то же время концентрация IFN- γ у этих новорожденных более чем в 6 раз превышала значения медианы группы контроля, а уровень IL-10 был достоверно снижен, что указывало на смещение цитокинового баланса в сторону развития Th-1-зависимого иммунного ответа и сопровождалось достоверно высоким уровнем IL-6.

Вместе с тем выраженность развития иммунных реакций в зависимости от патологического состояния была различной. В пуповинной крови детей с клиническими проявлениями внутриутробных инфекций отмечались наиболее высокие значения концентрации IL-6 и IL-8, что могло быть связано с антенатальной активацией цитокиновой системы плода, стимулом которой являлся внутриматочный инфекционно-воспалительный процесс. Значение медианы данных показателей превышало таковые у детей 2-й и 3-й групп в 15 раз (IL-6), 6,7 и 15,2 раза

* Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей в группах меньше 100.

Таблица. Содержание про- и противовоспалительных медиаторов [Me (P25—P75)] в пуповинной и периферической крови детей с осложненным течением раннего периода адаптации

Показатель	Сутки жизни	Группа				Уровень значимости (p)
		1-я (n=18)	2-я (n=20)	3-я (n=15)	4-я — контрольная (n=30)	
IL-1β, пг/мл	1	2,09 (1,72—2,19)*	2,19 (1,99—3,71)*	1,8 (1,62—1,99)*	3,44 (3,24—3,77)	$p_{1-3}=0,002$
	5	2,04 (1,66—3,68)	2,28 (1,99—2,47)	1,9 (1,62—2,18)*	3,43 (2,79—3,68)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$
IL-6, пг/мл	1	529,65 (130,97—565,35)*	46,78 (29,84—99,91)*	34,62 (20,21—80,03)*	6,0 (3,97—12,6)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,03$
	5	9,18 (4,84—15,95)	12,6 (5,74—46,21)*	4,73 (7,12—6,66)	4,71 (3,99—7,32)	$p_{2-3}=0,035$
IL-8, пг/мл	1	383,8 (183,2—695,8)*	56,95 (28,88—174,73)*	25,24 (10,99—45,29)	15,6 (9,92—17,55)	$p_{1-2}=0,009$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,003$
	5	318,5 (58,39—768—55)*	164,25 (27,53—591,27)*	9,93 (7,09—14,18)*	17,06 (10,28—30,81)	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,007$
TNF-α, пг/мл	1	17,02 (13,57—23,86)*	12,97 (11,47—14,77)*	13,12 (11,54—14,69)*	31,0 (27,5—33,5)	$p_{1-2}=0,04$
	5	15,82 (13,27—21,39)*	17,78 (12,52—21,39)*	17,18 (12,97—20,79)*	25,3 (17,18—30,2)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$
IFN-γ, пг/мл	1	9,5 (9,5—10,76)*	9,5 (5,28—9,85)*	9,33 (8,15—9,85)*	1,4 (0,87—2,09)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$
	5	10,16 (9,15—11,42)*	9,94 (9,22—10,74)*	9,54 (8,89—11,16)*	1,4 (1,0—9,14)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$
IL-4, пг/мл	1	1,79 (1,68—2,93)*	3,04 (1,79—3,67)	1,79 (1,57—2,66)*	3,33 (3,03—3,59)	$p_{1-2}=0,03$
	5	1,98 (1,73—2,08)*	1,68 (1,36—2,14)*	1,68 (1,474—2,11)*	2,84 (2,06—3,48)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$
IL-10, пг/мл	1	1,38 (1,04—2,078)*	1,73 (0,88—3,43)*	1,21 (0,96—1,65)*	5,07 (3,9—5,85)	$p_{1-2}=0,022$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
	5	1,29 (1,21—1,56)*	1,21 (1,04—2,25)*	1,21 (1,04—1,73)*	4,95 (1,69—4,38)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$
CRP, мг/л	1	5,3 (1,3—10,6)*	0,3 (0,3—1,95)	0,55 (0,3—2,04)	0,1 (0,05—0,1)	$p_{1-2}=0,022$ $p_{1-3}=0,008$
	5	3,9 (3,4—4,3)*	4,3 (2,65—9,3)*	1,5 (1,0—2,7)	0,75 (0,36—1,85)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}=0,021$ $p_{2-3}=0,03$
Лактоферрин, нг/мл	1	2096,8 (1151,5—2317,2)*	720,2 (374,3—901,0)	626,71 (374,3—901,0)	511,0 (262,0—1410,0)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,001$
	5	1062,2 (583,8—1549,9)*	1003,1 (643,7—1549,9)*	496,03 (461,9—62,5,2)	415,5 (268,9—638,9)	$p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,0001$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,002$
Ферритин, нг/мл	1	193,0 (140,7—250,6)*	79,5 (75,77—89,84)	125,8 (79,5—154,2)	118,0 (102,95—130,75)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$
	5	315,7 (259,3—350,7)*	332,85 (191,9—435,45)*	286,15 (176,15—364,9)	160,0 (87,15—284,55)	$p_{1-2, 1-3, 2-3}>0,05$

Примечание. $p_{1-2, 1-3, 2-3}$ — уровень значимости между основными группами; * — статистически значимые различия с группой контроля, $p<0,01$. CRP — С-реактивный протеин.

соответственно (IL-8). С группой контроля разница в содержании этих цитокинов составляла 88 и 24 раза соответственно. В то же время наряду со снижением уровня IL-10 у этих детей зарегистрировано уменьшение концентрации IL-4.

Известно, что первичные медиаторы межклеточного взаимодействия, в особенности IL-6, активируют белковосинтетическую функцию печени и стимулируют усиленную выработку белков острой фазы. Повышенное содержание острофазных белков (С-реактивного протеина, лактоферрина и ферритина) в пуповинной крови было обнаружено только у новорожденных с внутриутробными инфекциями, что свидетельствует о развитии воспалительного иммунного ответа и косвенно подтверждается определением сильных корреляционных связей между наличием клинических проявлений и концентрацией в пуповинной крови провоспалительных медиаторов: IL-6 ($r=0,58$; $p<0,0001$), IL-8 ($r=0,59$; $p<0,0001$), С-реактивного протеина ($r=0,70$; $p<0,0001$), лактоферрина ($r=0,60$; $p<0,0001$), ферритина ($r=0,43$; $p=0,006$).

У детей с перинатальным поражением ЦНС (2-я группа) уровень IL-6 и IL-8 в пуповинной крови также превышал аналогичные значения показателей новорожденных 3-й группы и группы контроля, что, вероятно, обусловлено стимуляцией иммунокомпетентных клеток мозговыми антигенами, попадающими в системный кровоток в результате гибели нейронов вследствие нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Однако уровень данных цитокинов у новорожденных 2-й группы был достоверно ниже, чем у детей с инфекционной патологией (1-я группа). При этом содержание белков острой фазы не отличалось от такового у здоровых новорожденных, что, по-видимому, обусловлено отсутствием снижения основного противовоспалительного цитокина IL-4, главной функцией которого является блокирование не только спонтанной, но и индуцированной продукции провоспалительных цитокинов, а также супероксидных радикалов. Наличие неврологических нарушений у этих детей положительно коррелировало с уровнем IL-4 ($r=0,39$; $p=0,007$) и отрицательно — с содержанием острофазных белков (С-реактивным протеином — $r= - 0,32$; $p=0,04$, лактоферрином — $r= - 0,32$; $p=0,04$ и ферритином — $r= - 0,46$; $p=0,01$).

У детей, родившихся в асфиксии и не имеющих перинатальной патологии, концентрация IL-8 была сопоставима со значениями у здоровых детей, уровень IL-4 был достоверно снижен. Содержание IL-6, хотя и превышало аналогичные параметры группы контроля, однако было статистически значимо ниже, чем у новорожденных 1-й и 2-й групп.

К завершению раннего периода адаптации в периферической крови детей, перенесших асфиксию при рождении, отмечалось снижение концентрации

IL-4. Уровень TNF- α и IL-10 оставался достоверно низким, содержание IFN- γ — высоким по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых детей.

Наряду с выявленными изменениями у новорожденных с внутриутробными инфекциями концентрация IL-1 β и IL-6 была сопоставима с параметрами у здоровых детей, в то же время содержание IL-8 и острофазных белков сохранялось на достоверно высоком уровне. Статистически значимыми оставались корреляции между содержанием IL-8, а также ферритина в периферической крови с клиническими проявлениями внутриутробных инфекций ($r=0,42$; $p=0,0003$ и $r=0,56$; $p<0,0001$).

У новорожденных 2-й группы содержание IL-1 β также не отличалось от значений контрольной группы. Концентрация IL-6 в динамике раннего периода адаптации, хотя и снижалась, однако превышала таковую у здоровых детей. В то же время содержание IL-8 не только не проявляло тенденции к снижению, но и продолжало нарастать относительно первоначального уровня, что может вносить вклад в риск развития церебрального вазоспазма. Данный факт имеет глубокую патофизиологическую основу в связи с выраженными свойствами IL-8 как специфического хемоаттрактанта по отношению к нейтрофилам и, следовательно, мощного провоспалительного фактора, способствующего повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, нарастанию отека головного мозга, что, вероятно, предопределяет риск реализации неврологической патологии. Необходимо отметить, что у новорожденных этой группы к 5–7-м суткам жизни регистрировалось снижение концентрации IL-4, повышение в 4 раза содержания С-реактивного протеина и ферритина, а также в 1,4 раза уровня лактоферрина относительно показателей группы контроля. При этом концентрация С-реактивного протеина, IL-6, IL-8 и ферритина в периферической крови новорожденных положительно коррелировала с наличием неврологических нарушений ($r=0,36$, $p=0,003$; $r=0,32$, $p=0,006$; $r=0,12$, $p=0,009$ и $r=0,60$, $p<0,0001$ соответственно).

У детей, перенесших асфиксию при рождении и не имеющих перинатальной и инфекционной патологии, содержание IL-6 в периферической крови к завершению раннего периода адаптации не отличалось от такового у здоровых детей, а концентрация IL-1 β и IL-8 была в 2 раза ниже параметров контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют заключить, что снижение уровня IL-1 β , TNF- α , IL-10, сопряженное с повышением содержания IFN- γ и IL-6 в пуповинной крови, у всех новорожденных, перенесших при рождении асфик-

сию, является признаком гипоксических изменений. Прогностически значимыми маркерами перинатальной патологии инфекционного и неинфекционного генеза является достоверно высокое содержание IL-8 в пуповинной и периферической крови новорожденных на протяжении первой недели жизни и повышение показателя С-реактивного протеина на 5–7-е сутки жизни.

Отличительным признаком, характеризующим цитокиновый профиль детей с внутриутробными инфекциями, служит гиперцитокинемия (уровень

IL-6 и IL-8 более 70 пг/мл) при рождении в сочетании с высокой концентрацией острофазных белков, сохраняющейся на протяжении раннего периода адаптации. Особенности развития иммунного ответа у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС является достоверное увеличение содержания IL-8 в течение первой недели жизни и концентрации С-реактивного протеина на 5–7-е сутки жизни, что указывает на активацию факторов врожденного иммунитета и высокую вероятность реализации неврологической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3: 2: 16–23. (Simbircev A.S. Cytokines: classification and biological functions. Tsitokiny i vospalenie 2004; 3: 2: 16–23.)
2. Кан Н.Е. Современная диагностика внутриутробной инфекции. Пробл репрод 2004; 5: 42–46. (Kan N.E. Modern diagnostics of intrauterine infection. Problemy reproduktivii 2004; 5: 42–46.)
3. Эстрин В.В., Ефанова Е.А., Пухтинская М.Г. Способ ранней диагностики сепсиса у новорожденных. Патент на изобретение RU №2180119, 27.02.2002. (Jestrin V.V., Efanova E.A., Puhtinskaja M.G. Method for early diagnosis of sepsis in newborns. Patent for invention № 2180119 RU, 27.02.2002.)
4. Моллаева Н.О., Насруллаева Г.М., Гулиев Н.Д. Изучение цитокинового статуса у новорожденных и детей грудного возраста с внутриутробными инфекциями. Медицинские новости 2011; 2: 98–100. (Mollaeva N.O., Nasrullaeva G.M., Guliev N.D. Studying the cytokine status in newborns and infants with pre-natal infections. Meditsinskie novosti 2011; 2: 98–100.)
5. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. Цитокины и воспаление 2009; 8: 1: 10–17. (Zheleznikova G.F. Cytokines as predictors of the flow and outcome of the infection. Tsitokiny i vospalenie 2009; 8: 1: 10–17.)
6. Рогалева Т.Е., Терешков П.П., Федосеева Т.А., Макарова Н.А. Роль цитокинов в развитии церебральных поражений у новорожденных от матерей с гестозами. Забайкальский медицинский вестник 2007; 2: 21–25. (Rogaleva T.E., Tereshkov P.P., Fedoseeva T.A., Makarova N.A. The role of cytokines in the development of cerebral damage in newborn infants of mothers with the gestosis. Zabajkal'skij meditsinskij vestnik 2007; 2: 21–25.)
7. Александрова Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода. Педиатрия 2007; 86: 1: 116–118. (Aleksandrova Ju.N. The role system of cytokines in the pathologies of the perinatal period. Pediatriya 2007; 86: 1: 116–118.)
8. Беликова М.Э., Сотникова Н.Ю., Чаша Т.В. и др. Иммунологические проблемы у новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы. Иваново: ОАО Изд-во «Иваново» 2010; 240. (Belikova M.E., Sotnikova N.Ju., Chasha T.V. et al. Immunological problems in infants with perinatal diseases of the central nervous system. Ivanovo: ОАО Izd-vo "Ivanovo" 2010; 240.)
9. Громада Н.Е. Изменения уровня цитокинов и показателей кариометрии у новорожденных с перинатальной гипоксией. Рос иммунол журн 2008; 3: 87–91. (Gromada N.E. Changes in the levels of cytokines and indices of kariometrii in infants with perinatal hypoxia. Ros immunol zhurn 2008; 3: 87–91.)
10. Kassal R., Anwar M., Kashlan F. et al. Umbilical vein interleukin-6 levels in very low birth weight infants developing intraventricular hemorrhage. Brain Dev 2005; 27: 483–487.
11. Clarke M., Newton R.W., Klapper P.E. et al. Child-hood encephalopathy: viruses, immune response, and outcome. Dev Med Child Neurol 2006; 48: 6: 294–300.
12. Aly H., Khashaba M.T., El-Ayouty M. et al. IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. Brain Dev 2006; 28: 3: 178–182.

Поступила 18.11.13