

Ю.А. Батман, Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.В. Павлюченко

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Реферат. В статье приведен анализ перинатальных факторов, способствующих развитию бронхолегочной дисплазии. Выделены наиболее значимые факториальные признаки, на основании которых, построена математическая модель прогнозирования риска развития бронхолегочной дисплазии и летального исхода у недоношенных детей.

Ключевые слова: математическая модель, недоношенный ребенок, бронхолегочная дисплазия

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) в настоящее время рассматривается как мультифакториальное заболевание, у которого механизмы патогенеза гетерогенны, а этиологические факторы имеют разное значение в различные возрастные периоды и отличаются в зависимости от срока гестации [5].

В США 17% неонатальной смертности связано с заболеваниями недоношенных детей. Почти половина случаев смертности (49%) регистрируется у новорожденных с массой тела менее 1000 г. Респираторный дистресс-синдром (РДС) и его последствия, в частности, бронхолегочная дисплазия, представляют собой наиболее частые осложнения у недоношенных [8].

Установлено, что наиболее значимыми критериями, при наличии которых недоношенный ребенок имел высокий риск развития БЛД, являлись гестационный возраст менее 32 недель, проведение искусственной вентилиации легких (ИВЛ) сразу после рождения или использование респираторной поддержки с положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (НСРАР), зависимость от кислорода в концентрации более 21% в возрасте старше 7 суток, присутствие симптомов дыхательной недостаточности (ДН) более 3 суток после рождения, наличие пневмонии и тяжелой анемии [3].

Наибольший риск развития БЛД представляют следующие факторы: жесткие параметры ИВЛ, глубокая недоношенность, курение матери во время беременности. Некоторые из них на сегодняшний день являются управляемыми [7].

Цель исследования: выявить перинатальные факторы и разработать прогностическую модель риска развития бронхолегочной дисплазии и летального исхода у недоношенных детей.

Материалы и методы

Для выявления факторных признаков, связанных с риском развития БЛД у недоношенных детей (срок гестации менее 37 недель, весовая категория менее 2500 г), оценки степени влияния этих признаков были использованы методы построения и анализа многофакторных математических моделей. Анализ результатов исследования проводился в статистических пакетах MedStat, MedCalc, Statistica Neural Networks.

Модели строились на анализе случаев рождения 80 недоношенных детей, которые находились под наблюдением в неонатальных отделениях Донецкого регионального центра охраны материнства и детства за период 2011-2012 года. В ходе нашего исследования были выделены следующие клинически значимые критерии включения: преждевременные роды в сроке гестации менее 37 недель, новорожденные с весовой категорией менее 2500 г. Критерии исключения, соответственно, были следующие: несоответствие хотя бы одному критерию включения, пороки развития, несовместимые с жизнью, врожденные пороки сердца и легких. При наличии клинико-лабораторных значимых критериев в 17 случаях в последующем развивалась БЛД, которая характеризовалась явлениями ДН (потребность в терапии кислородом с концентрацией во вдыхаемой смеси более 21%) в 36 недель постконцептуального возраста или в возрасте от 28 до 56 дней жизни, а также специфической рентгенологической картиной.

Результаты и обсуждение

При проведении анализа состояние новорожденных и перинатального периода в целом оценивалось по 40 выделенным показателям. Были выделены перинатальные факторы со стороны матери и новорожденного.

Со стороны матери учитывались следующие данные:

- порядковый номер беременности;
- многоплодная беременность;
- преждевременный разрыв плодных оболочек;
- наличие и длительность безводного промежутка;
- наличие признаков многоводия;
- способ родоразрешения (через естественные родовые пути или путем кесарева сечения);
- истмико-цервикальная недостаточность;
- перинатальные потери в анамнезе;
- клинико-лабораторные признаки внутриутробной инфекции (ВУИ) у матери;
- клинико-лабораторные признаки преэклампсии;
- гинекологическая патология, которая представлена наличием у женщины острого или хронического аднексита, бактериального вагиноза, кольпита;
- соматическая патология, которая представлена наличием у женщины сахарного диабета, тиреоидита, гипертонической болезни, пиелонефрита, анемии различной степени выраженности.

Со стороны новорожденного учитывались следующие данные:

- срок гестации менее 37 недель;
- масса тела менее 2500 г.;
- оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте и на 5-ой минуте;
- оценка кислотно-основного состояния (КОС) ребенка на момент рождения (pH, pCO₂, pO₂, Be (base excess, альвелярно-артериальный показатель по кислороду A-a DO₂);
- признаки респираторного дистресс-синдрома (РДС);
- проведение сурфактантной терапии с ранней профилактической или терапевтической целью;
- особенности и длительность проведения респираторной терапии у исследуемых новорожденных: ИВЛ (сутки), НСРАР (сутки), лицевая маска (сутки);
- признаки легочной гипертензии, по данным эхокардиографии (среднее давление в стволе легочной артерии превышает 25 мм.рт.ст. в покое и 30 мм.рт.ст. при нагрузке);
- признаки открытого артериального протока, по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ);
- клинические признаки внутриутробной пневмонии (ВУП);
- рентгенологические признаки ВУП;
- рентгенологические признаки врожденных рассеянных ателектазов легких;
- результаты исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), буккального соскоба на наличие вируса простого герпеса 1,2 типа, цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), вируса Эпштейна-барра;
- уровень секреторного IgA в пуповинной крови, который оценивался методом иммуноферментного анализа (ИФА);
- уровень интерлейкинов (ИЛ-1beta), ИЛ-4) в пуповинной крови, который оценивался методом ИФА.

При проведении анализа выделенных перинатальных факторов в системе мать-плацента-плод новорожденный нами была построена математическая модель с целью прогнозирования риска развития БЛД.

Подтвержденная БЛД различной степени тяжести у 17 исследуемых недоношенных детей имела исход неблагоприятный (результатирующая переменная Y=1), а в 63 случаях исход был благоприятным (Y=0). Для проверки качества прогнозирования модели все наблюдения (с использованием генератора случайных чисел) были разделены на 2 множества: обучающее (использовалось для расчета параметров модели, 60 случаев) и подтверждающее (использовалось для проверки адекватности модели при оценке новых случаев, 20 случаев).

В ходе исследования была построена модель классификации, в качестве факторных использовались все 40 признаков. Построенная модель адекватна, площадь под ROC-кривой, AUC=0,89 (95% ДИ 0,80-0,95), статистически значимо, p<0,001, отличается от 0,5. Чувствительность модели на обучающем множестве составила 100% (95% ДИ 85,4%-100%), специфичность - 100% (95% ДИ 96,1% -100%). На подтверждающем множестве чувствительность составила 60% (95% ДИ 6,9%-99,6%), специфичность - 86,7% (95% ДИ 63,3%-99,1%).

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском развития БЛД у недоношенных детей, был использован генетический анализ (ГА) отбора. В результате анализа было отобрано три факторных признака:

- наличие и длительность проведения респираторной терапии методом ИВЛ (сутки) (X1);
- признаки легочной гипертензии, по данным ЭХО-КГ (X2);
- исследование буккального соскоба на наличие ЦМВИ методом ПЦР (X3).

Модель может быть выражена уравнением:

$$Y=0,02 \times X1+0,36 \times X2+0,12 \times X3+0,007 \quad (1).$$

В случае, когда значение $Y \geq 0,293$, прогнозируется риск развития БЛД у ребенка, если $Y < 0,293$ - прогнозируется благоприятный исход.

Построенная модель адекватна, площадь под ROC-кривой, AUC=0,92 (95% ДИ 0,84-0,97), статистически значимо, p<0,001, отличается от 0,5. Чувствительность этой модели на обучающем множестве составила 83,3% (95% ДИ 54,7% - 98,9%), специфичность - 87,5% (95% ДИ 76,5% - 95,4%). На подтверждающем множестве чувствительность составила 80,0% (95% ДИ 21,8% - 100%), специфичность - 93,3% (95% ДИ 73,7% - 100%).

При сравнении ROC-кривых статистически значимого различия площадей под ними не выявлено (p=0,72), что указывает на значимые выделенных трех факторных признаков (наличие и длительность проведения респираторной терапии методом ИВЛ (сутки); признаки легочной гипертензии по данным ЭХО-КГ; исследование буккального соскоба на наличие ЦМВИ методом ПЦР), учет которых позволяет прогнозировать риск развития БЛД у недоношенных новорожденных с той же точностью, что и при учете всех 40 факторных признаков.

Для выявления силы и направленности влияния трех выделенных факторных признаков была построена логистическая модель регрессии. Значения коэффициентов логистической модели регрессии приведены в таблице 1.

Из проведенного анализа (табл. 1) следует, что с увеличением длительности проведения механической вентиляции легких риск развития БЛД у недоношенных новорожденных статистически значимо (p<0,001) возрастает, ОШ = 1,2 (95% ДИ 1,1-1,3) на каждые сутки. Также увеличивается (p<0,001) риск развития БЛД при наличии у новорожденного эхокардиографических признаков легочной гипертензии, ОШ = 37 (95% ДИ 5-275).

Полученные данные следует рассматривать как прогностически значимые для ранней постановки диагноза БЛД у недоношенных новорожденных группы риска. При подробном изучении анамнеза исследуемых новорожденных следует отметить, что состояние на момент рождения оценивалось, как тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена наличием явлений ДН тяжелой степени, что, в свою очередь, являлось прямым показанием к началу респираторной терапии. Выбор метода респираторной терапии, а также режим и параметры вентиляции устанавливались индивидуально в каждом клиническом случае. При переводе ребенка на продленную ИВЛ через

интубационную трубку оценка динамики состояния проводилась согласно показателей пульсоксиметрии и данных КОС. Концентрации кислорода во вдыхаемой смеси в среднем превышали 30%, что имело отрицательное влияние на незрелую сурфактантную систему недоношенного новорожденного.

Нами было выявлено, что более выраженные признаки ДН на фоне незрелости легочной ткани у недоношенного ребенка способствовали увеличению длительности проведения ИВЛ. Таким образом, наличие длительной вентиляции легких с высокими концентрациями кислорода способствовало изменению синтеза сурфактанта и в последующем развитию серьезных изменений в легочной ткани, приводящих к БЛД.

При проведении ЭХО-КГ в раннем неонатальном периоде наличие признаков легочной гипертензии (среднее давление в стволе легочной артерии превышает 25 мм.рт.ст. в покое и 30 мм.рт.ст. при нагрузке) определяет важную роль при формировании БЛД. Легочная гипертензия с право-левым шунтом может быть частым осложнением у недоношенных детей с респираторными расстройствами. Данное патологическое состояние у недоношенных детей на фоне продленной вентиляции легких, в сочетании с проницаемостью капиллярного эндотелия ткани легкого, низким онкотическим давлением крови, нарушением лимфатического дренажа, способствует развитию отека легких и формированию в последующем легочного сердца. Наличие легочного сердца может усугубить течение БЛД и приводить к летальному исходу [6, 10]. Ранняя диагностика гемодинамических нарушений позволит прогнозировать риск развития БЛД или повлиять на течение данной патологии на начальной стадии развития.

Отдельного внимания заслуживает обследование на момент рождения недоношенных детей на наличие ЦМВИ в буккальном соскобе методом ПЦР. Установлено, что колонизация респираторного тракта недоношенных новорожденных таким микроорганизмом, как цитомегаловирус, ассоциируется с высоким риском развития БЛД [9]. Отличительной особенностью ЦМВИ является то, что она может передаваться от матери к плоду, даже если мать была инфицирована много лет назад. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки респираторного тракта, органов пищеварения и половых органов. Данный возбудитель может приводить к осложнениям во время беременности (хориоамнионит, преждевременные роды), а также к поражению плода и новорожденного по типу легочных пора-

жений (воспаление, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов, нарушение синтеза сурфактанта) [4]. ВУИ инициирует воспалительный ответ в легких плода, что постнатально усиливает повреждение легкого, что, в свою очередь, может потребовать продленной вентиляции легких с высокими концентрациями кислорода. Данная инфекция внутриутробно приводит к перестройке сосудов легких плода, способствуя развитию легочной гипертензии и гиперактивному воспалительному ответу на повреждение вследствие хронической гипоксии, пневмонии или внутриутробной активации синтеза цитокинов [9]. БЛД у ряда больных может явиться осложнением неонатального инфекционного процесса - пневмонии, чаще вентилятор-ассоциированной, характеризующейся при типичном для новорожденных затяжном течении однотипными с БЛД морфологическими изменениями. Учитывая патогенное влияние данного вируса, исследование в раннем неонатальном периоде играет важную роль в прогнозировании БЛД среди группы риска.

Следующим этапом нашего исследования было прогнозирование летального исхода у недоношенных детей из группы риска по БЛД.

В ходе исследования в 14 случаях наблюдался летальный исход (результатирующая переменная $Y=1$), и в 66 случаях исход был благоприятным ($Y=0$).

Для проверки качества прогнозирования модели все наблюдения (с использованием генератора случайных чисел) были разделены на 2 множества: обучающее (использовалось для расчета параметров модели, 60 случаев) и подтверждающее (использовалось для проверки адекватности модели при оценке новых случаев, 20 случаев).

Была построена модель классификации, в качестве факторных использовались все 40 признаков. Построенная модель адекватна, площадь под ROC-кривой, $AUC=0,99$ (95% ДИ 0,93-1,0), статистически значимо, $p<0,001$, отличается от 0,5. Чувствительность модели на обучающем множестве составила 100% (95% ДИ 84,1%-100%), специфичность - 100% (95% ДИ 96,1% - 100%). На подтверждающем множестве были верно спрогнозированы все случаи летального исхода, специфичность - 88,2% (95% ДИ 67,4% - 100%).

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском летального исхода, был также использован ГА отбор. В результате анализа было отобрано 2 факторных признака:

- клиничко-лабораторные признаки РДС новорожденного (X1);

Таблица. Коэффициенты 3-х факторной модели прогнозирования риска БЛД (логистическая регрессионная модель)

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ ОШ)
ИВЛ (сутки)	0,16±0,05	<0,001*	1,2 (1,1 - 1,3)
Легочная гипертензия (ЭХО- Г)	3,6±1,0	<0,001*	37 (5 - 275)
ЦМВИ (ПЦР)	1,4±1,0	0,15	-

- признаки внутриутробной пневмонии (ВУП) (X2).

Модель может быть выражена уравнением:
 $Y=0,82 \times X1+0,59 \times X2+0,031$ (2).

В случае, когда значение $Y \geq 0,324$, прогнозируется риск летального исхода; если $Y < 0,324$ - прогнозируется благоприятный исход.

Построенная модель адекватна, площадь под ROC-кривой, $AUC=0,94$ (95% ДИ 0,86-0,98), статистически значимо, $p < 0,001$, отличается от 0,5. Чувствительность этой модели на обучающем множестве составила 90,9% (95% ДИ 64,1% - 100%), специфичность - 93,9% (95% ДИ 83,5% - 98,9%). На подтверждающем множестве были верно спрогнозированы все случаи летального исхода, специфичность - 82,4% (95% ДИ 59,4% - 96,9%).

При сравнении ROC-кривых статистически значимого различия площадей под ними не выявлено ($p=0,20$), что указывает на значимость выделенных факторных признаков (клинико-лабораторные признаки РДС новорожденного и ВУП), учет которых позволяет прогнозировать риск развития БЛД с той же точностью, что и при учете всех 40 факторных признаков.

Из анализа построенной модели следует, что наличие у новорожденного одного из указанных клинико-лабораторных признаков РДС и ВУП свидетельствует о высоком риске летального исхода.

С целью ранней диагностики и прогнозирования летального исхода у новорожденных особого внимания заслуживает РДС новорожденного. Так как в основе патогенеза РДС лежит первичный дефицит сурфактанта, у недоношенных новорожденных тяжесть данной патологии была выражена в зависимости от срока гестации на момент рождения. Соответственно, исследуемая группа новорожденных со сроком менее 37 недель имела риск развития данного факторного признака. РДС новорожденного является наиболее частой причиной возникновения дыхательной недостаточности различной степени выраженности в раннем неонатальном периоде [1]. Клиническая картина РДС у исследуемых недоношенных детей была представлена следующими признаками:

- явления тахипноэ на момент рождения, которые нарастали в зависимости от выраженности явлений ДН;

- наличие экспираторных шумов, обусловленных развитием компенсаторного спазма голосовой щели на выдохе;

- ретракции податливых мест на вдохе (западение грудной клетки, втягивание мечевидного отростка грудины, межреберий, надключичных ямок) с одновременным возникновением напряжения крыльев носа, раздувания щек (дыхание "трубача");

- цианоз при дыхании воздухом;

- ослабление дыхания в легких, крепитирующие хрипы при аускультации.

Клиническая оценка тяжести респираторных расстройств проводилась согласно шкале Downes. По данным рентгенографии органов грудной клетки были выявлены специфические признаки, характерные для РДС:

- диффузное снижение прозрачности легочных полей;

- ретикулогранулярный рисунок и полосы просветлений в области корня легкого (воздушная бронхограмма).

Все пациенты с установленным диагнозом РДС новорожденного нуждались в проведении респираторной терапии в зависимости от степени тяжести процесса, что, в свою очередь, имело отрицательное влияние на сурфактантную систему, респираторный тракт в целом и приводило к развитию БЛД в последующем. Учитывая все выше перечисленное, при проведении ранней диагностики РДС у новорожденного, при наличии специфического симптомокомплекса и данных рентгенографии органов грудной клетки, возможно прогнозировать развитие осложнений данного патологического процесса в виде БЛД и летального исхода.

Отдельного внимания заслуживает изучение клинико-лабораторных признаков ВУП у недоношенных, которые возникают в первые 24 часа жизни. При анализе структуры заболеваемости исследуемых новорожденных со сроком гестации менее 37 недель прогностически значимым для развития летального исхода было наличие ВУП. При трансплацентарном (от матери к плоду) или интранатальном (из околоплодных вод или при прохождении ребенка по инфицированным родовым путям) способе распространения инфекции происходит возникновение ВУП, часто обусловленное преждевременным разрывом плодных оболочек, наличием длительного безводного промежутка, преждевременными родами, что выявлено в группе исследуемых новорожденных. При оценке клинического состояния в ходе исследования было выявлено нарастание расстройств дыхания уже в первые часы жизни с прогрессированием в динамике. Ведущим патогенетическим звеном пневмонии были признаки ДН [2], приводящие к гипоксии, гиперкапнии, смешанному ацидозу, которые лабораторно подтверждены исследованием газов капиллярной крови. ДН проявлялась следующими симптомами: ретракциями межреберий, западением грудины на вдохе, явлениями тахипноэ или брадипноэ, усиливающимися при беспокойстве, экспираторным стоном, раздуванием крыльев носа, наличием цианоза, усиливающимся при нагрузке. Степень тяжести явлений ДН оценивалась согласно шкалы Downes. Физикальные данные были следующими: перкуторно над легкими отмечался укороченный тимпанит в прикорневых зонах или укорочение перкуторного тона в нижних отделах легких, при аускультации - обилие мелкопузырчатых, крепитирующих хрипов. Со стороны сердца отмечались следующие симптомы: тахикардия, приглушение тонов сердца, расширение границ относительной сердечной тупости. Наряду с этим, выявлялись признаки, характерные для конкретной инфекции (по данным клинического обследования крови - сдвиг лейкоцитарной формулы влево; ПЦР - исследование на наличие специфического возбудителя в каждом конкретном случае; бактериологическое исследование).

Все пациенты из группы риска по ВУП получали респираторную терапию по показаниям, динамический мониторинг состояния проводился под контролем пульсоксиметрии и данных КОС. Установлено, что предрасполагающими факторами к возникновению пневмонии на фоне внутриутробного инфицирования при проведении ИВЛ являются: аспирация амниотической жидкости, метаболические нарушения, длительность вентиляционного периода более 72 часов [2], что было выявлено у исследуемых новорожденных. Решающее значение имеют данные рентгенографии органов грудной клетки. На рентгенограмме обнаруживаются рассеянную перибронхиальную очаговую инфильтрацию, местами сливную, или очаговые тени на фоне усиленного бронхососудистого рисунка и эмфиземы. Соответственно, нами было статистически показано, что ВУП занимает лидирующее место в структуре неонатальной заболеваемости и смертности, требует проведения интенсивной терапии, может приводить к хронизации заболеваний бронхолегочной системы и развития БЛД.

Итак, в ходе исследования были выделены и изучены наиболее, на наш взгляд, основные факторы перинатального периода, которые можно расценивать, как критерии ранней диагностики и прогнозирования БЛД, летального исхода у недоношенных детей.

Таким образом, при проведении многофакторного анализа выявлены три наиболее значимых факторных перинатальных признака, связанные с риском развития БЛД у недоношенных детей со сроком гестации менее 37 недель, массой тела при рождении менее 2500 г: наличие респираторной терапии и длительность ИВЛ; эхокардиографические признаки легочной гипертензии; наличие ЦМВИ методом полимеразной цепной реакции. Чувствительность модели составляет 83,3% (95% ДИ 54,7% - 98,9%), специфичность составляет 87,5% (95% ДИ 76,5% - 95,4%).

Установлено, что с увеличением длительности проведения ИВЛ (сутки) риск развития БЛД статистически значимо ($p < 0,001$) возрастает, ОШ = 1,2 (95% ДИ 1,1 - 1,3) на каждые сутки. Также увеличивается ($p < 0,001$) риск развития БЛД при наличии у новорожденного признаков легочной гипертензии, по данным эхокардиографии, ОШ = 37 (95% ДИ 5 - 275).

Нами выявлены два наиболее значимых факторных перинатальных признака, связанных с риском летального исхода у недоношенных детей со сроком гестации менее 37 недель, массой тела при рождении менее 2500 г: клинико-лабораторные признаки РДС и ВУП у новорожденного - чувствительность модели составляет 90,9% (95% ДИ 64,1% - 100%), специфичность - 93,9% (95% ДИ 83,5% - 98,9%). Установлено, что наличие у новорожденного одного из указанных клинико-лабораторных признаков РДС новорожденного или ВУП свидетельствует о высоком риске летального исхода.

J.A. Batman, J.E. Lyah, V.G. Gurianov,
V.V. Pavlyuchenko

Perinatal Risk Factors and Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants

This article provides an analysis of perinatal factors contributing to the development of bronchopulmonary dysplasia. We select the most important factorial signs, based on which, a mathematical model predicting the risk of bronchopulmonary dysplasia or death in preterm infants (Arch. Clin. Exp. Med.—2013.—Vol.22, №1.—P.220-224).

Keywords: mathematical model, a premature baby, bronchopulmonary dysplasia

Ю.А. Батман, Ю.Е. Лях, В.Г. Гур'янов,
В.В. Павлюченко

Перинатальні чинники ризику та прогнозування розвитку бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей

У статті наведено аналіз перинатальних факторів, що сприяють розвитку бронхолегеневої дисплазії. Виділено найбільш значущі факторіальні ознаки, на підставі яких було побудовано математичну модель прогнозування ризику розвитку бронхолегеневої дисплазії та летального результату у недоношених дітей (Арх. клін. експ. мед.—2013.—Т.22, №2.—С.220-224).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Володина Н.Н. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Методические рекомендации под ред. Н.Н. Володина. — М., 2009. — С.32.
2. Неонатология: навчальний посібник / За редакцією Т. К. Знаменської. - Київ: Асоціація неонатологів України, Макарів: Софія, 2012. — С. 204-215.
3. Павлинова Е.Б. Прогнозирование риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных / Е.Б. Павлинова, Л.А. Кривцова, О.Ю. Синевич // Педиатрия. — 2012. — Т. 91. — №2. — С. 24-29.
4. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство / Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. — СПб.: Элби СПб, 2002. — С.86-94.
5. Романова-Салмина В.Д. Оценка антиоксидантной системы в развитии бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с различным гестационным возрастом / В.Д. Романова-Салмина // Аспирантский вестник Поволжья. — 2009. — №7-8. — С.127-129.
6. Сенаторова А.С. Особенности течения бронхолегочной дисплазии у детей на современном этапе / А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова, Л.Н. Черненко [и др.] // Пульмонология. — 2010. — № 1(29). — С. 105-112.
7. Сергеева О.В. Стратификация риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных / Сергеева О.В. // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN222476150). — 2012. — Т. 2. — № 11. — С 909-910.
8. Bhandari V. Synchronized Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation and Neonatal / V. Bhandari, N. N. Finer. et al. // Pediatrics. — 2009. — Vol.124. — No. 2. — P. 517-526.
9. Brayer C. Bronchopulmonary dysplasia and cytomegalovirus pneumonia / Brayer C., Bony C., Salles M. [et al.] // Arch Pediatr. — 2004. — No. 11(3). — P. 223-225.
10. Korean J. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia / J. Korean // Pediatr. — 2010. — No. 53(6). — P. 688-693.

Надійшла до редакції: 10.05.2013 р.