*Контактное лицо: Логвинова Ольга Леонидовна*

*Моб телефон 097 378 33 44*

*E-mail: ologvinova76@mail.ru*

**УДК 616.233/.24-007.17. – 053.2:612.017.1**

**Особливості імунітету у дітей з бронхолегеневою дисплазією**

Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова

Кафедра педіатрії №1 та неонатології Харківський національний медичний університет

**Ключові слова:** бронхолегенева дисплазія, діти, імунітет

**Резюме:** Обстежений стан імунної системи у 131 дитина з бронхолегеневою дисплазією під час ремісії і загострення захворювання. Виявлено, що для дітей з бронхолегеневою дисплазією притаманний низький рівень абсолютної кількості лімфоцитів, на тлі підвищення цитотоксичних лімфоцитів (CD8, CD16), киснезалежної здатності гранулоцитів, та активації імуноглобулінів гострої фази (Ig M), при відсутності клінічних ознак загострення захворювання. При гострої респіраторної інфекції виникає парадоксальна реакція клітинного імунітету зі зниженням лімфоцитів на тлі активації цитотоксичних клітин. Нарівні з тим динаміка збільшення цитотоксичних маркерів при гострої респіраторної інфекції незадовільна, що свідчить про виснаження реактивності клітинного ланцюга імунітету.

**Особенности иммунитета у детей с бронхолегочной дисплазией**

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, дети, иммунитет
**Резюме:** Обследовано состояние иммунной системы у 131 ребенка с бронхолегочной дисплазией во время ремиссии и обострения заболевания. Установлено, что для детей с бронхолегочной дисплазией присущ низкий уровень абсолютного количества лимфоцитов, на фоне повышения цитотоксических лимфоцитов (CD8, CD16), кислородозависимого способности гранулоцитов, и активации иммуноглобулинов острой фазы (Ig M), при отсутствии клинических признаков обострения заболевания. При остром респираторном заболевании возникает парадоксальная реакция клеточного иммунитета со снижением лимфоцитов на фоне активации цитотоксических клеток. Наряду с тем динамика увеличения цитотоксических маркеров при остром респираторном заболевании неудовлетворительная, что свидетельствует об истощении реактивности клеточного цепи иммунитета.

**Features immunity in children with bronchopulmonary dysplasia**

**Keywords:** bronchopulmonary dysplasia, children, immunity

**Summary:** The study of the immune system in 131 children with bronchopulmonary dysplasia at the time of remission and exacerbation. Found that children with bronchopulmonary dysplasia inherent low absolute number of lymphocytes, accompanied by increased cytotoxic lymphocytes (CD8, CD16), оxygen dependence ability of granulocytes, and activation of the acute phase of immunoglobulin (Ig M), in the absence of clinical signs of exacerbation. In acute respiratory disease, a somewhat paradoxical cellular immune response with decreased lymphocyte activation against cytotoxic cells. While the dynamics of increase of cytotoxic markers in acute respiratory disease is unsatisfactory, indicating that the depletion of cellular reactivity circuit immunity.

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) - тяжка хронічна бронхолегенева хвороба, яка виникає переважно у передчасно народжених дітей. На сьогодні, класична БЛД, основними етіологічними чинниками якої є гіпероксія, волюмотравма та баротравма, уходить в минуле. Поліпшення методів штучної вентиляції легень, сприяло виживаності новонароджених з малою та екстремально малою масою тіла, що народились до термінів появи септальних гребнів у сакулах легень [1]. Необхідність респіраторної підтримки недоношеного може супроводжуватися механічним ураженням легень та гіпероксією. До них часто приєднуються пре-, постнатальна інфекція, гіпер-, або гіповолемія малого кола кровообігу, які гальмують альвеолярізацію. У таких дітей, при наявні киснезалежності на 28 добу життя, діагностується «нова» форма бронхолегеневої дисплазії [2,9].

Патоморфологія формування бронхолегеневої дисплазії, включає запалення і фіброзування. У дітей з «новою» формою БЛД фіброз мінімальний. Тригери при «нової» формі бронхолегеневої дисплазії більш впливають на альвеолярізацію та ангіогенез легеневої тканини [1]. Поряд з цим, загострення БЛД проходить через єдиний механізм – запалення, з подальшою запрограмованою трансформацією у фіброз через активацію цитокінів (TNFα, IL1 β,-6,-8) та індуцібельних ферментів [7]. При бронхолегеневій дисплазії гостре запалення завжди виникає на тлі хронічного, що обумовлює тривалість та тяжкість загострення. Нарівні з тим у хворої на БЛД до 3-х років ( а за деякими джерелами до 7 років), продовжується альвеолярізація і переважання деструктивних чи репараційних процесів у дрібних бронхах, бронхіолах і альвеолах визначають прогноз захворювання. Таким чином, при ведені дитини зі сформованою БЛД важливо попередження активації запалення у дистальних відділах респіраторного тракту.

Тригером загострення бронхолегеневої дисплазії вважаються інфекційні агенти, із них 80-90% складають віруси. В аспекті особливостей імунітету дитини з бронхолегеневою дисплазією, як недоношеної з хронічним бронхолегеневим захворюванням, в періоді становлення імунної системи згадується висловлювання Л.Пастера *«Микроб- ничто, субстрат – все»*.

Розглянемо особливості імунної системи дитини, що народилась недоношеною. Так, у недоношених немає достатньої кількості гранулоцитарних попередників у кістковому мозку та різко знижений резервний пул гранулоцитів. Тому при випадку значної потреби у гранулоцитах частіше спостерігається нейтропенія. Гранулоцити та моноцити дитини народженою передчасно відрізняються низькою хемотаксичною активністю та підвищеною адгезивністю. Знижену здатність фагоцитів до трансендотеліальної міграції зв’язують з наявністю більш «жорсткої» збіднені ненасиченими жирними кислотами мембрани. Визначена недостатня секреція лізосомально-катіонних протеїнів нарівні з високою здатністю до генерації кисню фагоцитами. Фагоцитарна функція відрізняється незавершеністю процесингу та порушенням HLA-презентації для формування придбаної імунної відповіді [10]. Можливо що захисна роль фагоцитозу лімітується дефектністю механізмів опсонізації, зокрема недорозвиненням системи комплементу. У пуповинній крові при народжені загальний рівень гемолітичної активності комплементу, вміст компонентів С3, С4, фактора В складає 50% від рівня дорослих, а компонентів мембраноатакуючого комплексу С5, С8 та С9 всього 10%. Дозрівання продукції комплементу у недоношених подовжується до 3 років, в той час, як у доношених до 2 років життя. В умовах недостатності природженого імунітету, основне навантаження припадає на альтернативний шлях активації комплементу, але у недоношеного він залишається неповноцінним за рахунок дефіциту фактора В та пропердину [5,10]. У крові недоношених відмічений низький вміст NК-клітин (0,3%), у порівнянні з доношеними (0,77%). NК-клітини відрізняються низькою циотоксичністю та здатністю лімфоцитів до синтезу γ –інтерферонів [6]. Білки гострої фази, а саме СРБ, α-макроглобулін, антитріпсин знижені. Природжений імунітет компенсується переважно великою кількістю лізоциму та значною кількістю лімфоцитів, що нарівні з IgG матері захищає від масивної експансії антигенів. Т-лімфоцити проявляють високу здатність до спонтанної проліферації, але здатність до проліферації на звичайні міогени та бактеріальні антигени знижена. Окрім того, у лімфоцитів недоношених можуть виявлятися обидва маркера CD4 та CD8 [10]. Це свідчить про вихід у кровообіг недозрілих тімоцитів. Особливістю Т-лімфоцитів недоношених є відсутність експресії на них рецепторів до ИЛ-2 та слабкий синтез ИЛ-2, що впливає на диференціювання клітин та продукцію γ –інтерферону [6]. Поряд з цим, дослідженнями показано швидке наростання рівнів прозапальних цитокінів та С-реактивного протеїну у крові новонароджених дітей при розвитку сепсису, що свідчить про раннє дозрівання механізмів продукції та секреції окремих цитокінів та протеїнів гострої фази. До рівня дорослих хелперні функції лімфоцитів досягають після другого року. Рівень Ig G у новонароджених до 32 тижня гестації близько 0,4 г/л. З 32 до 38 тижня – активний транспорт Ig G через плаценту і у доношеного новонародженого вміст Ig G у крові не відрізняється від показників дорослих. Дитина, що народилась до 32 тижня має дуже низькій рівень Ig G, фізіологічну слабкість щодо синтезу цього імуноглобуліну. На першому році життя на різноманітні антигени імунна система може повноцінно відповідати тільки продукцією IgМ. Ураховуючи появу здатності до продукції Ig G тільки після 2 місяця у дітей до цього віку, особливо недоношених недоцільно визначати АТ класу Ig G до тої чи іншої інфекції. Велика ймовірність помилково-негативних результатів. Рівень Ig М вищій за 0,02г/л у передчасно народжених дітей може свідчити про внутрішньоутробну антигенну стимуляцію імунної системи. Рівень Ig А не більше 0,01г/л, секреторні Ig А відсутні у недоношених. Відмінністю В-лімфоцитів є атитілоутворення тільки Ig М нарівні з задовільною проліферацією та відсутністю диференціювання у клітини пам’яті [10]. Таким чином, бронхолегенева дисплазія - захворювання, що розвивається у дітей із вразливою системою місцевого імунітету слизових, наявністю дефектів у клітинному та гуморальному ланцюгах, що дає можливим персистування хронічного запалення, індукованого як інфектом так і дисрегуляцією імунної відповіді.

При розгляданні клінічної картини загострення БЛД слід виділяти два важливих аспекти, потребуючих принципово різного підходу до лікування. По-перше, необхідно ураховувати здатність всіх вірусів, деяких бактерій та внутріклітинних мікроорганізмів до персистування і уникнення імунної відповіді. По-друге, у більшості випадків, особливості імунної відповіді дитини, де віруси грали роль тільки пускового фактору, з подальшим само підтримуванням патологічного процесу, за рахунок неадекватної активності імунорегуляторних механізмів [8].

Гостре інфекційне захворювання, вважається міцним фактором активації імунокомпетентних клітин та продукцією неспецифічних цитокінів ФНО-α та ІЛ-1, які можуть продукуватися недоношеними на достатньому рівні для гострого запалення. Через тиждень після дебюту захворювання головне значення починають набувати специфічні імунні реакції: В-клітинна активація з появою АТ до конкретних збудників, продукція цитоксичних Т-лімфоцитів. Друга фаза імунної відповіді обумовлює остаточну елімінацію збудника. При дефектах активації елементів другої фази, що характерно, як для недоношених, так і для дітей с хронічними захворюваннями легенів, елімінація антигену не є завершеною. Виникає зберігання збудника у організмі хазяїна на тлі встановлення нових, близьких до нейтральних взаємовідносин, інапарантна інфекція чи форму, що перебігає зі стертою симптоматикою [9].

Всі віруси здатні до перситенції. Так, персистенція вірусу грипу може тривати до 2-3,5 місяців, а іноді до 17 місяців [4]. Парагрип може знаходитися у епітелії бронхів до 3 місяців. Аденовіруси зберігається в фекаліях дітей раннього віку до 515 днів. Персистенція RS-вірусу можлива від 3 місяців до 1 року [3]. Віруси групи герпесу, в інаппарантій формі, можуть роками зберігатися у гангліях, епітелії, лімфатичній системі. Очевидно, що тривала персистенція мікрофлори потребує витонченої тактики уникнення контролю імунної системи хазяїна. Ця тактика включає стратегії: «тайної присутності», що дозволяє уникнути миттєве розпізнавання імунною системою хазяїна; «саботажу» - ураження механізмів імунного захисту; «експлуатації» - використання механізмів імунітету у своїх інтересах. Підкреслюємо, що саме дефекти реактивності імунного гомеостазу, можуть полягати у основі тяжкого, тривалого, ускладненого загострення БЛД [10].

Таким чином, високий ризик загострення бронхолегеневої дисплазії, персистенції збудника на тлі дисрегуляції імунної відповіді можуть обумовлювати тяжкість перебігу БЛД, тривалість загострення та інгібіцію репаративних процесів у легенях, дитини що народилась передчасно. Нарівні з тим, робот щодо імунологічних особливостей недоношених новонароджених обмаль. А щодо бронхоленегевої дисплазії - не знайдено зовсім.

**Мета:** удосконалення діагностики імунного статусу у дітей хворих на бронхолегеневу дисплазію шляхом проведення першого та другого рівня імунологічних досліджень у періоди загострення та ремісії захворювання.

**Матеріали і методи:** дослідження проводилося на кафедрі педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (зав. кафедри - Г.С.Сенаторова) у Обласному центрі діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей Харківської обласної дитячої лікарні (головний лікар - Г.Р.Муратов).

Під спостереженням знаходилось 131 дитина від 1місяця до 3 років життя з діагнозом бронхолегенева дисплазія. Діагноз бронхолегенева дисплазія був встановлений згідно міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду (шифр Р27.0). У групу порівняння входило 36 дітей у віці від 1 місяця до 3 років народжених недоношеними, які мали респіраторні розлади в період новонародженості і не сформували БЛД. Інформовану згоду батьки дітей підписували до початку дослідження.

Ураховувалися дані анамнезу щодо захворюваності на респіраторні хвороби на протязі року: відносна кількість обстежених, що захворіли на респіраторне захворювання, частота захворювань дихальної системи на рік, тривалість захворювання.

Для оцінки імунного статусу проводився перший та другий рівні імунологічного дослідження під час ремісії БЛД у основній групі та на тлі здоров’я у групі порівняння. Імунна реактивність в обох групах визначалася під час захворювання на гостру респіраторну інфекцію (ГРІ), на 2-5 день гострого захворювання ( в середньому на 3,11+1,78 день ГРІ ).

Перший рівень імунологічних досліджень включав підрахунок абсолютної кількості лейкоцитів, після фарбування за Романовським-Гімзе;

На другомурівні імунологічних досліджень у кожної дитини оцінювався:

Природжений імунітет:

* фагоцитарна здібність нейтрофілів крові, а зокрема визначення фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу, використана методика, пропонована Д.В. Білокриницьким (1987);
* метаболічну активність нейтрофілів оцінювали за тестом з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) (спонтанний та індукований) – за G. Stuart (1983) в модифікації В.С. Нагоєва (1983).

Набутий імунітет:

* вміст імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G у сироватці крові методом імуноферментного аналізу;
* визначення кількості популяцій та субпопуляції лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл (Т-лімфоцитів(CD3), В-лімфоцитів (CD19), Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD8)).

При аналізі віку обстежених, з метою оптимізації репрезентативності обчислювався корегований вік за формулою:

* **А (к) = – 40 + (А(г) + А (п)) / 4 .**
* Де, **А (к) –** скорегований вік у місяцях, **А(г)** – гестаційний вік дитини у тижнях, **А (п)** – паспортний вік у тижнях.

З метою узагальнення досліджень, за умов різних нормативів імунологічних показників у кожній віковій категорії, визначався процент відхилення показника за формулою:

**П% = П пац / П серед**

**П% -** % відхилення показника; **П абс** - абсолютне значення показника у кожного пацієнта; **П серед** - середнє значення показника для даного віку

 Порівняння вибірок проводилось за методами параметричної та непараметричної статистики.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Із даних анамнезу у обох групах діти переносили респіраторні захворювання (табл. 1.). Звертала увагу значна кількість захворювань на гостру респіраторну хворобу в обох групах досліджених. Так, від 95,6-99,9% дітей що народились недоношеними мали від 1-5 епізодів ГРІ на протязі року. Наявність бронхолегеневої дисплазії не впливала на частоту (r=-0,038) та тривалість (r=-0,112) гострого ринофарингіту, обумовленим ГРІ. Захворюваність на обструктивний бронхіт переважала у групі хворих на БЛД (р<0,001), в той час як у групі порівняння діти частіше страждали на простий бронхіт (р<0,001). Наявність БЛД достовірно корелювала з частотою захворюваності (r=+0,885) та тривалістю обструктивного бронхіту (r=+0,899). Перебіг бронхіоліту був триваліший у дітей хворих на БЛД (р<0,001). На нашу думку, переважання обструкції у дітей з бронхолегеневої дисплазією обумовлене морфологічними змінами, притаманними для цього захворювання, у вигляді зменшення діаметру бронхів, метаплазією бронхіального епітелію, гіпертрофією та гіперплазією гладкої мускулатури бронхіол та бронхів, перібронхіальною гіперпластичною інфільтрацією, персистуючим інтерстиційним набряком та фіброзом.

Таблиця 1.

Нозологічна структура респіраторних захворювань дітей хворих на бронхолегеневу дисплазію (основна група) і пацієнтів що народились недоношеними та не сформували БЛД (група порівняння)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Нозологічна форма** | **Основна група****n=131** | **Група порівняння****n=36** | **р** |
| Гостра респіраторна інфекція(ринофарингіт) | Кількість дітей, що захворіли | 125 (95,6%) | 36 (99,9%) | >0,05 |
| Частота захворювань на рік  | 2,12+1,23 | 1,84+1,14 | >0,05 |
| Тривалість захворювання (діб) | 4,49+0,86 | 4,07+0,56 | >0,05 |
| Простий бронхіт  | Кількість дітей, що захворіли | 3 (2,9%) | 18 (50%) | <0,001 |
| Частота захворювань на рік  | 0,29+0,03 | 0,84+0,22 | <0,001 |
| Тривалість захворювання (діб) | 7,87+1,87 | 6,07+0,59 | >0,05 |
| Обструктивний бронхіт | Кількість дітей, що захворіли | 115(87,8%) | 23 (63,8%) | <0,001 |
| Частота захворювань на рік  | 2,90+1,67 | 1,38+1,14 | <0,025 |
| Тривалість захворювання (діб) | 11,8+3,02 | 7,15+1,11 | <0,025 |
| Бронхіоліт | Кількість дітей, що захворіли | 11(8,39%) | 2 (5,5%) | >0,05 |
| Частота захворювань на рік  | 0,67+0,43 | 0,42+0,12 | >0,05 |
| Тривалість захворювання (діб) | 18,98+1,42  | 7,34+1,26  | <0,001 |
| Пневмонія | Кількість дітей, що захворіли | 52 (39,6%)  | 21 (58,3%) | <0,05 |
| Частота захворювань на рік  | 1,36+1,28 | 0,76+1,14  | >0,05 |
| Тривалість захворювання (діб) | 12,98+2,42  | 9,77+1,87  | <0,05 |

На дані морфологічні зміни накладався набряк, бронхоспазм, механічна закупорка бронхів та бронхіол. Пневмонія перебігала у дітей хворих на бронхолегеневу дисплазію в 1,5 рази триваліше ніж в групі порівняння (р<0,001).

В обох групах виявлена низька абсолютна кількість лімфоцитів, нарівні зі значними індивідуальними коливаннями (табл..2). Ймовірно це пов’язане з пригніченням продукції лімфоцитів тимусом на тлі недоношеності.

Таблиця 2.

Відсотки відхилення від норми абсолютної кількості лімфоцитів, клітинного та гуморального ланцюгів імунітету у дітей основної групи ( з БЛД) та групи порівняння (діти, які народились недоношеними)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показники** | **Основна група****n=131****М+m%** | **Група порівняння****n=36****М+m%** | **Р\*** |
| Абс.кількість лімфоцитів | 69,06+35,18% | 61,55+24,9% | >0,05 |
| CD3 | 88,01+43,49%  | 75,03+33,8% | >0,05 |
| CD4 | 97,76+33,43%  | 77,9+11,4% | >0,05 |
| CD8 | 108,8+34,43%  | 71,5+14,2% | <0,01 |
| CD16 | 154+117,11%  | 71,25+12,7% | <0,05 |
| CD22 | 91,43+4,62%  | 99,4+23,54%  | >0,05 |
| IgA | 86,51+57,8%  | 42,3+19,4%  | <0,001 |
| IgM | 172,47+31,2%  | 58,1+24,6%  | <0,001 |
| IgG | 98,5+58,1%  | 106+42,4%  | >0,05 |

* Критерії значущі на рівні р<0,05

Відзначена достовірна активація клітин кіллерів (CD8, CD16) на тлі ремісії бронхолегеневої дисплазії, що може розцінюватися як підвищення реактивність протиклітинного імунітету. Таки зміни можуть бути обумовлені як персістенцією вірусів, так і активацією цитотоксичністі у зв’язку з особливостями експресії HLA на мембрані фагоцитів та епітеліальних клітин бронхів. Таким чином у періоді ремісії захворювання у дітей з БЛД зберігається активація клітинної ланки імунітету, що свідчить про тривалу цитотоксичну активність.

Достовірно був підвищений рівень імуноглобулінів гострої фази та IgA. Дані зміни підтверджують теорію мляво перебігаючого запалення на слизових оболонках бронхів. Високий (в 1,7 рази) рівень IgM обумовлює необхідність проведення ретельного дослідження дітей з БЛД на персистенцію інфектів навіть у ремісію захворювання.

На тлі ГРІ визначалося достовірне пригнічення рівня лімфоцитів (р<0,025), (рис.1.).

Рис.1. Діаграма розподілу показників клітинного та гуморального імунітету у обстежених дітей основної групи та групи порівняння на тлі ГРІ.

Зберігалась активація Т-лімфоцитів кіллерів та NK-клітин. Виявлена закономірна імунна відповідь щодо вірусної інфекції у дітей з БЛД, за рахунок активації цитотоксичних лімфоцитів та імуноглобулінів гострої фази. На нашу думку зменшення рівня абсолютної кількості лімфоцитів на тлі ГРІ свідчить про пригнічення клітинного імунітету як самими вірусами, так і на тлі хронічного запалення. Даний феномен може розглядатися як один із маркерів недостатності компонентів придбаного імунітету що може обумовлювати недостатню елімінацію збудників.

Показники фагоцитозу, а саме фагоцитарний індекс, фагоцитарне число і спонтанний та індукований НСТ – тест були підвищеними, як у основній групі так і у групі порівняння (рис. 2.).

**Рис 2. Діаграма розподілу показників фагоцитозу у дітей, основної групи та групи порівняння на тлі ГРІ.**

При наявності ГРІ відзначалася найбільше підвищення НСТ – тесту у обох групах (у основній групі 23,2+12,4%, група порівняння 10,05+11,14%). Так НСТ – тест у хворих на БЛД під час ГРІ підвищувався у 0,8 разів, що достовірно (р<0,025) свідчить про значну активацію киснезалежної функції нейтрофілів під час ГРІ

**Висновки:**

1. Для всіх недоношених дітей у віці від 1 місяця до 3 років притаманний низькій рівень абсолютної кількості лімфоцитів, що підтверджується високою захворюваністю на респіраторні захворювання цієї категорії пацієнтів;
2. Для дітей з БЛД характерно підвищення цитотоксичних лімфоцитів (CD8, CD16), підвищення киснезалежної здатності гранулоцитів, та активація імуноглобулінів гострої фази (Ig M), при відсутності клінічних ознак загострення захворювання. Такі зміни свідчать про збереження запалення з вибірковою активацією клітинної та гуморальної ланок, фагоцитозу в стадії ремісії БЛД. В моніторингу дітей з БЛД необхідно ураховувати цей феномен щодо визначення персистування запалення та проведення профілактичних заходів для попередження рецидивів БЛД.
3. При ГРІ виникає парадоксальна реакція клітинного імунітету зі зниженням лімфоцитів на тлі активації цитотоксичних клітин. Нарівні з тим динаміка збільшення цитотоксичних маркерів при ГРІ незадовільна, що свідчить про виснаження реактивності клітинного ланцюга імунітету.

**Література**

1. Coalson J.J. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia / Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – 2003. – № 8 – Р. 73-81
2. Escobar G.J. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. / G.J. Escobar, R.H. Clark, J.D. Greene // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – 2006. – V.30 № 1. – Р. 28-33
3. Greenough A. Role of ventilation in RSV disease: CPAP, Ventilation, HFO,ECMO. / Paediatric Respiratory Reviews. – 2009. – V.1№ 10. – Р. 26-28
4. Saugstad O.D. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. / O.D. Saugstad, S.Ramji, M. Vento // Biology of the Neonate. – 2005. - № 1. – Р.87
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К.: Полиграф плюс. 2006. – 497с.
6. Кетлинский С.А. Цитокны / С.А. Кетлинский, А.С. Сембирцев СПб.: Фолиант, 2008. – 547с.
7. Овсянніков Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. – М.:МДВ, 2010. – 151с.
8. Полетаев А.Б. Гинекология: экстрагенитальная патология и беременность./ Практическая медицина. – 2003. – №3. – С. 21-26.
9. Протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами Наказ МОЗ №484 від 21-08-2008
10. Романцов М.Г. Синдром воспаления дыхательных путей у детей. / М.Г. Романцов, И.Ю.Мельникова, А.Н. Смагина, А.А. Шульдяков // Фундаментальные исследования. – 2012. – №2. – С.110-116