

О.В. Лебедева

Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России

Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Контактная информация:

Лебедева Оксана Вячеславовна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 50-11-02, e-mail: lebedevadoc@gmail.com

Статья поступила: 12.02.2014 г., принята к печати: 14.05.2014 г.

Целью исследования стало изучение перинатальных факторов и уровней про- (IL1 α , IL6) и противовоспалительных (IL1RA, IL10) цитокинов для уточнения их роли в иммунопатогенезе и прогнозировании бронхолегочной дисплазии (БЛД). **Пациенты и методы.** Проспективное наблюдение проводилось за 194 новорожденными с массой тела от 600 до 1500 г, гестационным возрастом от 25 до 32 нед. Были проанализированы ведущие перинатальные факторы риска и их значение для формирования БЛД у детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Специальная программа обследования заключалась в определении сывороточных уровней IL1 α , IL1RA, IL6 и IL10 на 3–5-е и 7–10-е сут жизни твердофазным иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства ООО «Цитокин». Иммунологическое обследование проведено у 40 новорожденных с БЛД и у 40 без таковой. Частота развития БЛД составила 46,6% у новорожденных с ЭНМТ и 10,5% у детей с ОНМТ. Факторами риска БЛД у новорожденных с ОНМТ стали низкая оценка по шкале APGAR на 1-й мин ($p = 0,02$); тяжелый респираторный дистресс-синдром (РДС; $p < 0,001$) и пневмония ($p < 0,001$). У детей с ЭНМТ ведущее значение имел срок гестации менее 27 нед ($p = 0,001$), в меньшей степени — масса тела ($p = 0,02$), низкая оценка по шкале APGAR на 1-й ($p = 0,03$) и 5-й мин ($p = 0,002$), тяжелый РДС ($p < 0,001$) и развитие пневмонии ($p < 0,001$). Сравнительная оценка прогностической значимости уровня про- и противовоспалительных цитокинов у новорожденных с БЛД показала наибольшую информативность IL1RA при уровне > 670 пг/мл и IL6 ≥ 25 пг/мл.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, факторы риска, цитокины, новорожденные.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (3): 37–41)

ВВЕДЕНИЕ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) по-прежнему остается наиболее распространенным хроническим заболеванием дыхательной системы у младенцев [1]. Благодаря достижениям в области перинатальной помощи и неона-

тальной респираторной терапии клиническая характеристика и естественное течение БЛД за последнее десятилетие значительно изменились [2–4]. Изучение иммунопатогенеза «новой», или постсурфактантной, формы БЛД, развивающейся преимущественно у глу-

O.V. Lebedeva

Astrakhan State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

Risk Factors of Bronchopulmonary Dysplasia Development in Neonates with Very Low and Extremely Low Birth Weight

The study was aimed at investigating the perinatal factors and levels of pro- (IL1 α , IL6) and anti-inflammatory (IL1RA, IL10) cytokines in order to clarify their role in immune pathogenesis and prediction of bronchopulmonary dysplasia (BPD). Patients and methods: the prospective study involved 194 neonates with birth weight of 600–1,500 g and gestational age of 25–32 weeks. The primary perinatal risk factors and their role in BPD development in children with very low (VLBW) and extremely low (ELBW) birth weight were analyzed. A special screening program consisted in determining serum levels of IL1 α , IL1RA, IL6 and IL10 in the 3rd–5th and the 7th–10th day of life with enzyme-linked immunosorbent assay using test systems manufactured by Cytokine, LLC. 40 neonates with and 40 neonates without BPD underwent immunological examination. The BPD incidence was 46.6% in neonates with ELBW and 10.5% in children with VLBW. BPD risk factors for BPD in VLBW neonates were low APGAR score in the 1st minute ($p = 0.02$), severe respiratory distress syndrome (RDS; $p < 0.001$) and pneumonia ($p < 0.001$). Gestational age under 27 weeks ($p = 0.001$) had the primary role in children with ELBW; other risk factors included body weight ($p = 0.02$), low APGAR score in the 1st ($p = 0.03$) and the 5th minutes ($p = 0.002$), severe RDS ($p < 0.001$) and pneumonia development ($p < 0.001$). According to the comparative evaluation of prognostic significance of the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in infants with BPD, IL1RA has the highest information value when its level > 670 pg/ml and IL6 ≥ 25 pg/ml.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, risk factors, cytokines, neonates.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (3): 37–41)

боконеодоношенных новорожденных, является в настоящее время особенно актуальной проблемой. Ее формирование связывают с нарушением развития легких вследствие действия большого количества пренатальных и постнатальных факторов на фоне незавершенности процессов альвеоло- и ангиогенеза [2]. Считается, что условия внутриутробной жизни ребенка и период раннего детства имеют первостепенное значение для оптимального роста и развития респираторной системы [3]. В литературе имеются данные о связи БЛД с преэклампсией [5], хориоамнионитом [6], внутриутробным воспалением [4, 7] и генетической предрасположенностью [7]. Наиболее пристальное внимание исследователей отводится роли хронического воспаления легочной ткани, поскольку именно у глубоконеодоношенных новорожденных отмечается выраженная реакция на высокие концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, проявляющаяся воспалением, а впоследствии остановкой роста альвеол и развитием БЛД [3]. Существует все больше доказательств, что БЛД — это результат дисбаланса про- и противовоспалительных механизмов [1]. Однако, до настоящего времени данные об их месте и роли в генезе БЛД разноречивы [8]. Ряд исследований свидетельствует о ведущей роли провоспалительных цитокинов [7, 9, 10] при недостаточной активности противовоспалительных [11]. По другим сведениям, избыточные противовоспалительные эффекты цитокинов на первой неделе жизни у новорожденных с респираторными нарушениями изменяют естественную антибактериальную защиту легких и рассматриваются как ранние предикторы БЛД [12, 13]. В нашем исследовании мы попытались оценить значение про- и противовоспалительных цитокинов в комплексе с клинико-анамнестическими данными для возможно раннего прогнозирования БЛД.

Целью исследования стало изучение перинатальных факторов и уровней про- (IL1 α , IL6) и противовоспалительных (IL1PA, IL10) цитокинов для уточнения их роли в иммунопатогенезе и прогнозировании БЛД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное наблюдение проводилось за 194 новорожденными с массой тела от 600 до 1500 г, гестационным возрастом от 25 до 32 нед, находившихся на лечении в ГБУЗ «Клинический родильный дом», ГБУЗ «Областной перинатальный центр», ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 1» г. Астрахани в период с 2009 по 2011 г. Во всех случаях было получено информированное согласие матери на проведение обследования и лечение.

К концу неонатального периода 47 новорожденных сформировали БЛД. Диагноз БЛД устанавливали в соответствии с критериями Российской классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [14]. Диагностику БЛД проводили на основании данных анамнеза, наличия потребности в дополнительном кислороде в возрасте 28 сут жизни, данных физикального обследования и характерных изменений на рентгенограммах органов грудной клетки. Были проанализированы ведущие перинатальные факторы риска и их значение для формирования БЛД у детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Специальная программа обследования заключалась в определении сывороточных уровней IL1 α , IL1PA,

IL6 и IL10 на 3–5-е и 7–10-е сут жизни твердофазным иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства ООО «Цитокин». Иммунологическое обследование проведено у 40 новорожденных с БЛД и у 40 без таковой. Группа контроля была сформирована по принципу пара-копия.

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и корреляционного анализа с помощью пакета программ Statistica 6.1 и была выражена в случае нормального распределения признака в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для выявления статистической значимости различий использовался критерий Стьюдента. В случаях ненормального распределения данные представляли в виде медианы, 25–75% квартиля; для выявления статистической значимости различий использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни и коэффициент корреляции Спирмена (r). Определение различий между качественными признаками проводили с использованием критерия χ^2 . При всех статистических расчетах критический уровень ошибки p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования, частота развития БЛД у детей с массой тела при рождении менее 1500 г и сроком гестации менее 32 нед составила 19,5%. Значительно выше она была в группе детей с ЭНМТ (46,6%) по сравнению с ОНМТ при рождении (10,5%). Сравнительный анализ общеклинической характеристики и данных перинатального анамнеза детей с БЛД и без таковой в зависимости от массы тела представлен в табл. 1. Получены достоверные различия в половом составе новорожденных, свидетельствующие о предрасположенности мужского пола к развитию БЛД. Причем наиболее характерно это было для детей с ОНМТ ($p = 0,01$). Известно, что изначально мужской пол ассоциирован с различными неблагоприятными осложнениями и исходами. Вероятно, мужской пол ребенка, тяжелый респираторный дистресс-синдром (РДС) и формирование БЛД — это также звенья одной патогенетической цепи. Сравнительный анализ антропометрических данных и гестационного возраста у детей с ОНМТ, сформировавших БЛД и без таковой, показал отсутствие разницы. Напротив, у новорожденных с ЭНМТ была получена статистически значимая разница в показателях массы тела и сроке гестации. В связи с этим дополнительно у детей с ЭНМТ нами был проведен корреляционный анализ между показателями массы тела, гестационным возрастом и формированием БЛД. Полученные результаты свидетельствовали о наличии обратной зависимости между частотой развития БЛД и сроком гестации ($r = 0,4$; $p = 0,02$). Следует отметить, что 16 из 28 детей с БЛД и только 4 из 32 детей без БЛД весом менее 1000 г рождены на 25–26-й нед беременности. Подобной зависимости между массой тела и развитием БЛД у детей менее 1000 г выявлено не было. Таким образом, определяющее значение в формировании БЛД, особенно у детей с ЭНМТ, имели срок гестации и, в меньшей степени, масса тела.

Существенное значение для определения прогноза БЛД имела оценка по шкале APGAR. По полученным данным, оценка на 1-й мин жизни была достоверно ниже во всех группах новорожденных, сформировавших БЛД. У детей с ЭНМТ и БЛД оценка на 5-й мин жизни также

Таблица 1. Сравнительная общеклиническая характеристика детей, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию (БЛД), в зависимости от массы тела при рождении

Признаки (M ± SD) Абс. (%)	Дети с ЭНМТ		p	Дети с ОНМТ		p
	БЛД (n = 28)	без БЛД (n = 32)		БЛД (n = 19)	без БЛД (n = 162)	
Масса тела, г	859 ± 108	918 ± 84	0,02	1312 ± 121	1340 ± 136	0,36
Длина тела, см	33,2 ± 1,9	33,9 ± 2,0	0,17	38,3 ± 2,3	39,2 ± 2,3	0,05
Срок гестации, нед	26,1 ± 0,8	27,0 ± 0,7	< 0,001	29,5 ± 1,1	29,8 ± 1,0	0,24
Оценка по шкале APGAR на 1-й мин, балл	3,5 ± 1,8	4,5 ± 1,6	0,03	4,7 ± 2,0	5,6 ± 1,6	0,02
на 5-й мин, балл	4,4 ± 1,8	5,8 ± 1,5	0,002	6,1 ± 1,2	6,4 ± 1,0	> 0,05
Девочки	16 (57)	26 (78)	0,04	3 (16)	81 (50)	0,01
Мальчики	12 (43)	6 (22)	0,04	16 (84)	81 (50)	0,01
Хориоамнионит	8 (29)	5 (15,5)	0,22	5 (25)	19 (11,7)	0,07
Респираторный дистресс-синдром (РДС) умеренный	1 (4)	18 (56)	< 0,001	4 (20)	99 (62)	< 0,001
РДС тяжелый	26 (96)	12 (37,5)	< 0,001	16 (80)	63 (38)	< 0,001
Искусственная вентиляция легких (ИВЛ)	26 (96)	14 (43,5)	< 0,001	19 (95)	77 (47,5)	< 0,001
Сурфактант	19 (68)	18 (56)	0,35	11 (58)	83 (51)	0,58
ИВЛ-ассоциированная пневмония	18 (66)	6 (19)	< 0,001	14 (70)	24 (15,5)	< 0,001

Примечание. ОНМТ/ЭНМТ — очень низкая/экстремально низкая масса тела.

Таблица 2. Сравнительная общеклиническая характеристика детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию (БЛД)

Признаки (M ± SD)	БЛД (n = 40)	Без БЛД (n = 40)	p
Масса тела, г	1042 ± 251	1066 ± 152	> 0,05
Длина тела, см	35,3 ± 3,2	36,2 ± 2,9	> 0,05
Срок гестации, нед	27,5 ± 1,9	28,4 ± 2,4	> 0,05
Оценка по шкале APGAR на 1-й мин, балл	4,1 ± 2,0	5,2 ± 1,8	0,0008
на 5-й мин, балл	5,2 ± 1,6	6,2 ± 1,2	0,0002

была достоверно ниже по сравнению с детьми без БЛД. Тяжелая перинатальная гипоксия крайне негативно отражалась на общем состоянии новорожденного, что влекло за собой применение целого комплекса инвазивных мероприятий, ассоциированных с БЛД (прежде всего интубации трахеи с последующей длительной искусственной вентиляцией легких, ИВЛ). Таким образом, тяжелый РДС, длительная потребность в ИВЛ и развитие пневмонии были ассоциированы с формированием БЛД в обеих группах новорожденных. Необходимо отметить, что у подавляющего большинства новорожденных введение препаратов искусственного сурфактанта проводилось после первых 30 мин жизни, что не влияло на частоту развития БЛД как у детей с ОНМТ, так и ЭНМТ. По имеющимся на сегодняшний день сведениям, наличие хориоамнионита не всегда ассоциируется с развитием БЛД [6]. В нашем исследовании достоверных различий в частоте встречаемости хориоамнионита у матерей, чьи дети сформировали, либо не сформировали БЛД, не получено.

Проведенный статистический анализ перинатальных факторов риска выявил их значение для формирования БЛД у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ. Главной суще-

ственной разницей, по нашему мнению, явилось отсутствие зависимости частоты формирования БЛД от массы тела ребенка при рождении и срока гестации в группе детей с ОНМТ в отличие от детей с ЭНМТ, у которых изначально ведущим фактором риска развития БЛД был срок гестации < 27 нед ($p = 0,001$) и в меньшей степени — масса тела ($p = 0,02$).

Одной из задач исследования было изучение уровней про- (IL1 α , IL6) и противовоспалительных (IL1RA, IL10) цитокинов с целью уточнения их роли в иммунопатогенезе и прогнозировании БЛД. Наиболее интересной и полезной, с точки зрения прогнозирования, является их ретроспективная оценка, полученная у данной категории больных на 1-й нед жизни. Сравнительная общеклиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 2. Новорожденные обеих групп по основным антропометрическим показателям и гестационному возрасту были сравнимы. Оценка по шкале APGAR на 1-й и 5-й мин имела достоверные отличия, что учитывалось при интерпретации полученных данных.

На 3–5-е сут жизни у детей, сформировавших впоследствии БЛД, отмечалось значительное повышение

Таблица 3. Уровни цитокинов сыворотки крови на 3–5-е сут жизни у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, сформировавших и не сформировавших впоследствии бронхолегочную дисплазию (БЛД)

Показатели, пг/мл	БЛД	Без БЛД	<i>p</i>
IL1 α	<i>n</i> = 40	<i>n</i> = 40	0,18
Медиана	210	300	
25–75% квартиль	70–320	146–440	
IL1РА	<i>n</i> = 40	<i>n</i> = 40	0,005
Медиана	755	380	
25–75% квартиль	440–2800	290–600	
IL6	<i>n</i> = 40	<i>n</i> = 40	0,17
Медиана	19	14	
25–75% квартиль	11–54	10–24	
IL10	<i>n</i> = 40	<i>n</i> = 40	0,38
Медиана	54	50	
25–75% квартиль	32–90	10–66	

Таблица 4. Уровни цитокинов на 7–10-е сут жизни у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, сформировавших и не сформировавших впоследствии бронхолегочную дисплазию (БЛД)

Показатели, пг/мл	БЛД	Без БЛД	<i>p</i>
IL1 α	<i>n</i> = 40	<i>n</i> = 40	0,01
Медиана	440	210	
25–75% квартиль	280–490	100–320	
IL1РА	<i>n</i> = 40	<i>n</i> = 40	0,001
Медиана	730	290	
25–75% квартиль	560–1020	170–550	
IL6	<i>n</i> = 40	<i>n</i> = 40	0,01
Медиана	17	8	
25–75% квартиль	11–30	2–15	
IL10	<i>n</i> = 40	<i>n</i> = 40	0,04
Медиана	55	48	
25–75% квартиль	47–88	15–66	

уровня IL1РА (табл. 3). Ранее нами было установлено [15], что повышение данного противовоспалительного цитокина на 3–5-е сут жизни характерно для детей с низкой оценкой по шкале APGAR и более тяжелым течением РДС, что имело место в группе детей с высоким риском формирования БЛД. По данным D. K. Kakker и соавт. [12], повышение IL1РА у новорожденных с РДС было наиболее ранним и постоянным признаком, ассоциированным с развитием БЛД. Таким образом, тяжелая перинатальная гипоксия и РДС в сочетании с повышением IL1РА в сыворотке крови на 3–5-е сут жизни могут быть предикторами развития БЛД.

На 7–10-е сут жизни в сыворотке крови у детей, сформировавших впоследствии БЛД, были значительно повышены уровни как про-, так и противовоспалительных цитокинов (табл. 4). Вероятно, на данном этапе обследования это было обусловлено наличием пневмонии у большинства детей, развивших БЛД ($p < 0,001$). Известно, что цитокины семейства IL1 и IL6 являются одними из главных медиаторов острого воспалительного процесса.

Возможно, что увеличение уровня IL1РА в сыворотке крови на 7–10-е сут жизни отчасти являлось компенсаторным механизмом. Данное предположение подкреплялось выявленной положительной зависимостью между уровнями IL6 и IL1РА на 7–10-е сут жизни у новорожденных, сформировавших БЛД ($r = 0,5$; $p = 0,03$). В то же время значительное нарастание сывороточного уровня этого цитокина может нарушать антибактериальную защиту в легких и способствовать воспалительной реакции [12]. По сравнению с IL1РА увеличение уровня IL10 было менее выражено. Возможно, это связано с особенностями продукции данного цитокина у новорожденных, а именно его недостаточной выработкой, необходимой для ингибирования провоспалительных цитокинов [16]. Связь повышения уровня IL10 ($p < 0,01$) у детей с РДС и формированием БЛД получена ранее в работе S. Nikino и соавт. [13].

Учитывая полученные результаты исследования уровней про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, мы попытались выявить наиболее информативные из них для раннего прогнозирования БЛД. Нами

Таблица 5. Сравнительная оценка прогностической значимости (ПЗ) уровня про- и противовоспалительных цитокинов у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, сформировавших бронхолегочную дисплазию

Показатели, пг/мл	ПЗ+, %	ПЗ-, %
IL1 α > 300	49	88
IL1PA > 670	72	91
IL6 > 24	82	84
IL10 > 45	33	91

были рассчитаны прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов, полученных на 1-й нед жизни у детей, сформировавших БЛД (табл. 5). Полученные данные уровнями IL1 α и IL10 свидетельствовали лишь в пользу отсутствия БЛД при показателях ниже указанных (менее 300 пг/мл и менее 45 пг/мл, соответственно). В то же время у детей без БЛД практически в половине случаев уровень IL1 α был выше 300 пг/мл, а IL10 у 70% детей — выше 45 пг/мл. Уровни IL1PA более 670 пг/мл и IL6 более 24 пг/мл на 1-й нед жизни свидетельствовали примерно о 70–80% вероятности развития БЛД и ее отсутствии у 90% детей при показателях ниже указанных.

ВЫВОДЫ

1. На сегодняшний день в связи с применением препаратов искусственного сурфактанта и постоянным совершенствованием методов респираторной поддержки формирование БЛД является прерогативой

новорожденных с ЭНМТ, рожденных ранее 28 нед гестации. Частота развития БЛД у данной категории пациентов составила 46,6% по сравнению с 10,5% у детей с ОНМТ при рождении.

2. Факторами риска БЛД у новорожденных с ОНМТ стали низкая оценка по шкале APGAR на 1-й мин ($p = 0,02$); тяжелый РДС ($p < 0,001$) и пневмония ($p < 0,001$). У детей с ЭНМТ ведущее значение имели срок гестации менее 27 нед ($p = 0,001$), в меньшей степени масса тела ($p = 0,02$), низкая оценка по шкале APGAR на 1-й ($p = 0,03$) и 5-й мин ($p = 0,002$), а также тяжелый РДС ($p < 0,001$) и развитие инфекционных легочных осложнений ($p < 0,001$).
3. Сравнительная оценка прогностической значимости уровня про- и противовоспалительных цитокинов у новорожденных, впоследствии сформировавших БЛД, показала наибольшую информативность IL1PA при уровне в сыворотке крови > 670 пг/мл и IL6 ≥ 25 пг/мл.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mosca F., Colnaghi M., Fumagalli M. BPD: old and new problems. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24 (1): 80–82.
2. Chess P.R., D'Angio C.T., Pryhuber G.S., Maniscalco W.M. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006; 30 (4): 171–178.
3. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. Руководство для практикующих врачей. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.В. Давыдовой. М.: Издательство «ПедиатрЪ». 2013.
4. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль. *Педиатрия.* 2011; 90 (1): 143–150.
5. Ozkan H., Cetinkaya M., Koksai N. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (12): 2681–2685.
6. Hartling L., Liang Y., Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2012; 97 (1): 8–17.
7. Hofer N., Kothari R., Morris N., Muller W., Resch B. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209 (6): 542.
8. Usuda T., Kobayashi T., Sakakibara S., Kobayashi A., Kaneko T., Wada M., Onozuka J., Numata O., Torigoe K., Yamazaki H., Sato T., Nagayama Y., Uchiyama M. Interleukin-6 polymorphism and bronchopulmonary dysplasia risk in very low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2012; 54 (4): 471–475.
9. Bhandari A., Bhandari V. Biomarkers in bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr. Respir Rev.* 2013; 14 (3): 173–179.
10. Ambalavanan N., Carlo W.A., D'Angio C.T., McDonald S.A., Das A., Schendel D., Thorsen P., Higgins R.D. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009; 123 (4): 1132–1141.
11. Koksai N., Kayik B., Cetinkaya M., Ozkan H., Budak F., Kilic S., Canitez Y., Oral B. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Eur Cytokine Netw.* 2012; 23 (2): 29–35.
12. Kakkera D.K., Siddiq M.M., Parton L.A. Interleukin-1 balance in the lungs of preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate.* 2005; 87 (2): 82–90.
13. Hikino S., Ohga S., Kinjo T., Kusuda T., Ochiai M., Inoue H., Honjo S., Ihara K., Ohshima K., Hara T. Tracheal aspirate gene expression in preterm newborns and development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Int.* 2012; 54 (2): 208–214.
14. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество. 2009. С. 18.
15. Лебедева О.В. Прогностическое значение цитокинов для оценки риска развития пневмоний у глубококондоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2012; 4 (1): 24–27.
16. Davidson D., Miskolci V., Clark D.C., Dolmaian G., Vancurova I. Interleukin-10 production after pro-inflammatory stimulation of neutrophils and monocytic cells of the newborn. Comparison to exogenous interleukin-10 and dexamethasone levels needed to inhibit chemokine release. *Neonatology.* 2007; 92 (2): 127–133.