

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

В статье проведена оценка клинической эффективности способа комплексной медикаментозной профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных из группы высокого риска для предупреждения формирования тяжелых форм бронхолегочной дисплазии (БЛД). В фиксированное когортное проспективное сравнительное контролируемое исследование были включены 57 детей, имевших, в соответствии с прогностическими критериями, высокий риск развития БЛД. Этим пациентам был назначен разработанный комплекс медикаментозной профилактики, включающий ингаляционные стероиды и бронхолитики. Установлено, что у недоношенных новорожденных, получивших профилактическое лечение, достоверно меньше длительность проведения искусственной вентиляции легких и кислородотерапии по сравнению с контролем, что позволило снизить количество неблагоприятных исходов. Частота формирования БЛД у детей основной группы составила всего 3,5 %, что значительно ниже ($p < 0,01$), чем у пациентов, не получивших профилактики. Клинический эффект от предлагаемого метода, использованного у недоношенных основной группы, в два раза выше по сравнению с детьми, не получившими комплекса профилактических мероприятий. Таким образом, недоношенным детям, имеющим высокий риск развития БЛД, можно рекомендовать применение комплексной медикаментозной профилактики начиная с 3 дня жизни, что позволит предупредить формирование бронхолегочной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недоношенные дети; респираторный дистресс-синдром; бронхолегочная дисплазия; медикаментозная профилактика; клиническая эффективность.

Pavlinova E.B.

Omsk State Medical Academy, Omsk

EVALUATION OF THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF COMPREHENSIVE DRUG PREVENTION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PRETERM INFANTS

The paper assessed the clinical effectiveness of an integrated method of drug prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants at high risk to prevent the formation of severe bronchopulmonary dysplasia (BPD). In a fixed cohort, prospective, controlled, comparative study included 57 children who had, in accordance with the prognostic criteria, high risk of developing BPD. These patients were assigned to the developed complex of drug prevention, including inhaled steroids and bronchodilators. It is established that preterm infants who received prophylactic treatment, was significantly less than the duration of mechanical ventilation and oxygen therapy compared with control, thus reducing the number of adverse outcomes. Frequency of formation of BPD in children of the main group was only 3,5 %, significantly lower ($p < 0.01$) than in patients not receiving prophylaxis. The clinical effect of the proposed method used in preterm core group, two times higher compared with children who have not received package of preventive measures. Thus, the premature children with high risk of developing BPD, it is possible to recommend a comprehensive drug prevention starting with 3 days of life, which would prevent the formation of broncho-pulmonary pathology.

KEY WORDS: premature infants; Respiratory Distress Syndrome; bronchopulmonary dysplasia; drug prevention; clinical efficiency.

Развитие перинатальной медицины, совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной поддержки новорожденных позволили повысить выживаемость недоношенных детей с очень низкой массой тела, а также новорожденных, перенесших респираторный дистресс-синдром. Вследствие этого достаточно актуальна проблема формирования у данного контингента больных хронической патологии легких, прежде всего — бронхолегочной дисплазии (БЛД) [1].

Корреспонденцию адресовать:

ПАВЛИНОВА Елена Борисовна,
644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ГОУ ВПО «ОмГМА Росздрава».
Тел. раб. 8 (3812) 36-16-47; факс 8 (3812) 36-22-20.
E-mail: 123elena@mail.ru

Со времен первого описания Northway W.L. [2] бронхолегочной дисплазии уже на протяжении более 40 лет этиология данного заболевания точно не установлена. Хорошо известны факторы риска развития БЛД, к которым относятся: малый гестационный возраст и низкая масса тела при рождении (незрелость легких), повреждающее действие искусственной вентиляции (баротравма и/или волюмотравма легких), токсическое действие кислорода во вдыхаемой кислородо-воздушной смеси, функционирующий артериальный проток, а также не исключается влияние инфекционных агентов. Таким образом, в настоящее время бронхолегочная дисплазия расценивается как полиэтиологическое заболевание [3-5].

Поэтому лечение новорожденных, которые имеют высокий риск развития БЛД, представляет собой большую проблему и, к сожалению, далеко не всегда

эффективно. В настоящее время большинство терапевтических методик сосредоточены на ведении развившейся БЛД (респираторная поддержка, кислородотерапия, питание, лекарства). Перспективная стратегия лечения БЛД должна быть ориентирована на предотвращение заболевания.

Учитывая, что в патогенезе БЛД решающее значение отводят незрелости легочной ткани и чрезмерному образованию перекисных соединений на фоне недостаточной активности системы антиоксидантной защиты, в последние годы особое внимание уделяют применению глюкокортикостероидов с целью профилактики БЛД антенатально и в первые дни жизни новорожденным из группы высокого риска [6, 7]. Существуют несколько предположительных объяснений эффектов глюкокортикостероидной терапии, ведущей к улучшению функции легких. Они включают продукцию антиоксидантов, стабилизацию клеточных и лизосомальных мембран, торможение агрегации гранулоцитов и улучшение поддержания β -адренергической активности, стимуляцию легочной микроциркуляции, угнетение синтеза простагландинов и лейкотриенов, выведение из легких избытка жидкости, супрессию цитокиновой индукции воспалительной реакции в легочной ткани [8].

Согласно результатам ряда исследований, применение дексаметазона в первую неделю жизни у недоношенных новорожденных с РДС, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), способствует более быстрому переходу на «щадящие» параметры оксигенации и укорочению периода вентиляции, что в итоге снижает вероятность развития БЛД [9]. В некоторых работах представлены сведения о сравнительной эффективности ингаляционного и внутривенного способов введения глюкокортикостероидов, однако достоверных преимуществ ингаляционного способа доставки препарата у недоношенных новорожденных из группы высокого риска для предотвращения формирования тяжелых форм БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания [12]. Они, на наш взгляд, требуют уточнения, прежде всего в разделах длительности применения и дозировок основных лекарственных препаратов.

Цель работы — оценка клинической эффективности способа комплексной медикаментозной профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных из группы высокого риска для предупреждения формирования тяжелых форм БЛД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В фиксированное когортное проспективное сравнительное контролируемое исследование были включены 57 детей (1 группа), имевших, в соответствии с прогностическими критериями, разработанными с

помощью последовательного анализа Вальда, высокий риск развития БЛД. Они получали лечение в реанимационном и отделении недоношенных детей Омской областной детской клинической больницы в 2006-2009 гг. Это недоношенные дети со сроком гестации 27-35 недель, поступившие из родильных домов на второй этап выхаживания в реанимационное отделение стационара (из них, 35 мальчиков и 22 девочки, 2 двойни). Все пациенты исследуемой группы находились на искусственной вентиляции легких по поводу респираторного дистресс-синдрома. Критериями исключения являлись: недоношенные с пороками развития легких, врожденными пороками сердца (кроме открытого артериального протока и открытого овального окна); недоношенные с генерализованной внутриутробной инфекцией, сепсисом, аспирационным синдромом; недоношенные, находившиеся на ИВЛ по поводу тяжелого гипоксического поражения центральной нервной системы (ЦНС), пороков развития ЦНС.

Диагноз бронхолегочная дисплазия был поставлен по критериям Jobe и Bancalary (2001) на основании данных анамнеза, наличия потребности в дополнительном кислороде в возрасте 28 суток жизни, данных физикального обследования и характерных изменений на рентгенограммах органов грудной клетки. Степень тяжести БЛД определялась в 36 недель постконцептуального возраста (у детей со сроком гестации менее 32 недель), либо в 56 дней жизни (у детей со сроком гестации 32 недели и более). У всех детей проводился анализ данных материнского анамнеза, состояния ребенка после рождения, оценивались данные клинического осмотра, инструментальных методов обследования (рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ, ЭКГ). Начальной точкой исследования было поступление ребенка в стационар, конечной точкой — выписка из стационара.

Группу контроля составили 62 недоношенных ребенка (2 группа), которые имели риск развития БЛД, но не получили этапной профилактики.

Ингаляционная терапия осуществлялась с помощью компрессорного ингалятора «Пари Юниор Бой» с небулайзером «Пари ЛЦ плюс» через силиконовую ротоносовую маску. Детей, находившихся на ИВЛ, ингалировали тем же аппаратом в контур.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ «Statistika 6,0», «Microsoft Excel 2003» с применением непараметрических методов описательной статистики. Проводилось определение значений медианы (Me) основных сравниваемых параметров групп, также учитывали межквартильный размах (интервал между 25 и 75 процентилями), так как он содержит центральные 50 % упорядоченных значений. При прогнозировании риска развития БЛД у недоношенных детей использовали последовательный анализ Вальда. Различия между сравниваемыми группами устанавливали с применением кри-

Сведения об авторах:

ПАВЛИНОВА Елена Борисовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии последипломного образования, ГОУ ВПО «ОмГМА Росздрава», г. Омск, Россия. E-mail: 123elena@mail.ru

терия Манна-Уитни, критерия хи-квадрат с поправкой Йетса для малого количества наблюдений. Анализ клинической эффективности разработанной методики лечения проводился согласно требованиям журналов Evidence-Based Medicine и ACP Journal Club [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Срок гестации у детей исследуемой группы составил $30,2 \pm 2,7$ недель, средняя масса тела при рождении — $1484,3 \pm 395,3$ граммов ($900,0-2290,0$); у детей группы сравнения срок гестации $30,2 \pm 1,6$ недели, масса при рождении $1550,8 \pm 237,6$ граммов ($970,0-2490,0$). Таким образом, дети основной группы достоверно не отличались по массе тела и сроку гестации от детей группы сравнения, что обусловлено формированием сопоставимых групп исследования.

Пренатальная профилактика РДС бетаметазоном по стандартной методике была проведена 13 женщинам, что составило 22,8 %; 29 матерям (50,9 %) она не проводилась, так как они были доставлены по неотложной помощи, у 15 матерей отсутствовали сведения о профилактических мероприятиях.

Состояние при рождении у всех детей основной группы оценено как тяжелое или очень тяжелое, тяжесть состояния была обусловлена наличием дыхательной недостаточности II-III степени и неврологической симптоматикой (синдром угнетения ЦНС) на фоне недоношенности. Умеренная асфиксия при рождении отмечалась у 26 детей (45,6 %). Она является одним из факторов риска развития респираторного дистресс-синдрома [1]. В группе сравнения состояние детей было также тяжелым и крайне тяжелым из-за течения РДС и поражения ЦНС. Поэтому все дети основной и контрольной групп находились на ИВЛ уже в первые трое суток после рождения.

Показания к проведению мероприятий по профилактике были определены при ретроспективном анализе историй болезни двух групп недоношенных детей. 1 группа ($n = 27$) — дети с верифицированной БЛД, 2 группа ($n = 34$) — дети без БЛД. Минимальный объем выборки определен по номограмме Альтмана (входные параметры: мощность исследования 95 %, стандартизированное количественное отличие 1,18 — по признаку наличия недоношенности менее 32 недель, уровень значимости с ошибкой 0,05) и составил по 25 человек в каждой группе. Полученные данные были использованы для построения диагностической таблицы прогностических факторов по А. Вальду. Были заданы пороги, достижение которых при суммировании диагностических коэффициентов позволяет прогнозировать возникновение у ребенка БЛД. Если допустимый процент ошибок первого и второго рода будет задан из расчета не более 5 % ($p < 0,05$), то величины пороговых сумм диагностических ко-

эффициентов составят +13 и -13. При достижении порога со знаком «+» выносится решение о высоком риске развития БЛД, а при достижении порога со знаком «-» — о благоприятном течении заболевания. Малоинформативные ($I < 9,0$), а также дублирующие признаки были исключены из рассмотрения (табл. 1).

Таблица 1
Диагностическая таблица для прогнозирования возникновения БЛД у недоношенных детей

№	Признак	Варианты	ДК**	I***
1	Недоношенность*	32-38 недель	-12	331,0
		менее 32 недель	+4	101,7
		нет	-5	78,5
2	Наличие пневмонии*	да, типичная	+1	4,6
		да, атипичная	+5	62,9
		нет	-2	25,0
3	Тяжелая анемия*	да	+5	78,2
		нет	-2	25,0
		нет	-2	25,0
4	ИВЛ сразу после рождения*	да	+4	71,7
		нет	-3	48,9
		нет	-3	48,9
5	Введение сурфактанта*	да	+2	33,3
		нет	-5	80,9
		нет	-5	80,9
6	Наличие симптомов ДН более 3 суток*	да	+3	62,5
		нет	-4	77,0
		нет	-4	77,0
7	Кислородозависимость более 7 суток*	да	+14	566,5
		нет	-7	282,5
		нет	-7	282,5

Примечание: * при сравнении частот признаков в группах $p < 0,05$, χ^2 -критерий с поправкой Йетса; ** диагностический коэффициент; *** информативность.

Таким образом, выявили семь наиболее значимых критериев, при наличии которых недоношенный ребенок имел высокий риск развития заболевания. Это гестационный возраст менее 32 недель, проведение ИВЛ сразу после рождения или использование респираторной поддержки с положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (пСРАР), зависимость от кислорода в концентрации более 21 % более 7 суток, присутствие симптомов дыхательной недостаточности более 3 суток, наличие атипичной пневмонии и тяжелой анемии.

При поступлении на второй этап выхаживания всем детям основной и контрольной групп было проведено тестирование с помощью разработанной нами прогностической таблицы. Все дети, включенные в исследование, набрали пороговую сумму +13, т.е. было принято решение, что эти дети «будут больны». Для предотвращения формирования БЛД детям основной группы с 3-4 дня жизни была назначена комплексная медикаментозная профилактика заболевания.

Способ комплексной медикаментозной профилактики БЛД у недоношенных новорожденных заключался в том, что ребенку в возрасте 3-4 дня оценивали риск развития БЛД на основании данных прогностической таблицы, назначали суспензию будесонида

Information about authors:

PAVLINOVA Elena Borisovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics postgraduate education, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia. E-mail: 123elena@mail.ru

0,25 мг через небулайзер с добавлением 1-2 мл 0,9 % раствора хлорида натрия 2 раза в день. При симптомах тяжелой дыхательной недостаточности (ДН) одномоментно проводили ингаляции с 5 каплями беродуала или атровента. При отсутствии возможности снятия с аппарата ИВЛ добавляли аминofilлин внутривенно титрованием 0,5-1 мг/кг в сутки 2 раза в день до снятия с аппарата и 2-3 дня после экстубации. С 14 дня при наличии ДН назначали будесонид 0,5 мг и беродуал или атровент 10 капель в физиологическом растворе 2 раза в день и продолжали при наличии зависимости от кислорода. При невозможности снятия с аппарата с 14-го дня применяли внутривенно дексаметазон 0,05-0,1 мг/кг по стандартной методике [1].

Клиническую эффективность способа оценивали на основании следующих параметров: длительности ИВЛ, кислородозависимости и симптомов дыхательной недостаточности (ДН), а также формирования БЛД на 28 день жизни ребенка (табл. 2).

Анализ параметров искусственной вентиляции легких недоношенных детей, как основного повреждающего фактора, воздействующего на незрелые легкие, показал, что длительность ИВЛ в анализируемой группе детей была достаточно вариабельной: от 3 суток до 54 дней, медиана продолжительности ИВЛ составляла 8 дней [6;17]. При сопоставлении длительности вентиляции легких с пациентами из группы сравнения получены статистически значимые отличия ($p = 0,001$). Недоношенные 2-й группы, которые не получали комплекс профилактических мероприятий, находились на ИВЛ более длительный период — от 4 до 111 суток (Ме 19,5 дней [8;25;31,5]). Большая часть недоношенных 1 группы (96,5 %) в декретированный срок 28 дней жизни не нуждались в дополнительной оксигенации, а медиана продолжительности кислородотерапии у них составила 10 дней [6;13], что достоверно меньше ($p = 0,03$), чем у детей контрольной группы. Длительность симптомов дыхательной недостаточности у детей сравниваемых групп достоверно не отличалась, и в первой группе составила Ме 9 дней [2;13], во второй группе — Ме 12 дней [7;19]. Кроме того, учитывая критерии постановки диагноза, только 2 детям основной группы был поставлен диагноз БЛД, тогда как в группе сравнения эта патология сформировалась у 34 больных (рис.).

Таблица 2
Продолжительность течения симптомов, характеризующих клиническую эффективность метода, у детей обеих групп

Параметры	Основная группа (n = 57) Me [QL;QU]	Группа сравнения (n = 62) Me [QL;QU]	p
Длительность ИВЛ (дни)	8 [6;17]	19,5 [8;25;31,5]	0,001*
Длительность кислородотерапии (дни)	10 [6;13]	17 [5;19,5]	0,03*
Длительность симптомов ДН (дни)	9 [2;13]	12 [7;19]	0,52

Примечание: * статистически значимые отличия ($p < 0,05$) при сравнении двух групп переменных по критерию Манна-Уитни.

Отдельного внимания заслуживает оценка клинической эффективности на основании количества детей в группах, сформировавших к 28 дню жизни БЛД. Таким образом, было проанализировано две когорты пациентов. I когорта ($n = 62$) — не получали профилактического лечения, БЛД сформировалось у 34 человек (54,8 %). II когорта ($n = 57$) — получали профилактическое лечение, БЛД — у 2 человек (3,5 %). Минимальный размер выборки для каждой из когорт определен по номограмме Альтмана со следующими входными параметрами: стандартизированное количественное отличие равно 1,1; мощность исследования — 95 %, и составил по 25 человек.

Был произведен расчет следующих показателей:

- 1) ПОП — повышение относительной пользы ($\text{ПОП} = |\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}| / \text{ЧИК}$), ПАП — повышение абсолютной пользы ($\text{ПАП} = |\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}|$), где ЧИЛ — частота благоприятных исходов в группе лечения, ЧИК — частота благоприятных исходов в группе контроля.
- 2) СОР — снижение относительного риска ($\text{СОР} = |\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}| / \text{ЧИК}$), САР — снижение абсолютного риска ($\text{САР} = |\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}|$), где ЧИЛ — частота неблагоприятных исходов в группе лечения; ЧИК — частота неблагоприятных исходов в группе контроля.
- 3) ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить методом с использованием профилактической терапии, чтобы достичь определенного эффекта или предотвратить неблагоприятный исход у одного больного, $\text{ЧБНЛ} = 1 / \text{САР}$, $\text{ЧБНЛ} = 1 / \text{ПАП}$. Полученные результаты представлены в таблице 3. Частота исходов в группе лечения составила 3,5 % (сформировали БЛД) и 96,5 % (отсутствовали симпто-

Рисунок

Частота формирования БЛД у детей основной группы и группы сравнения (%)

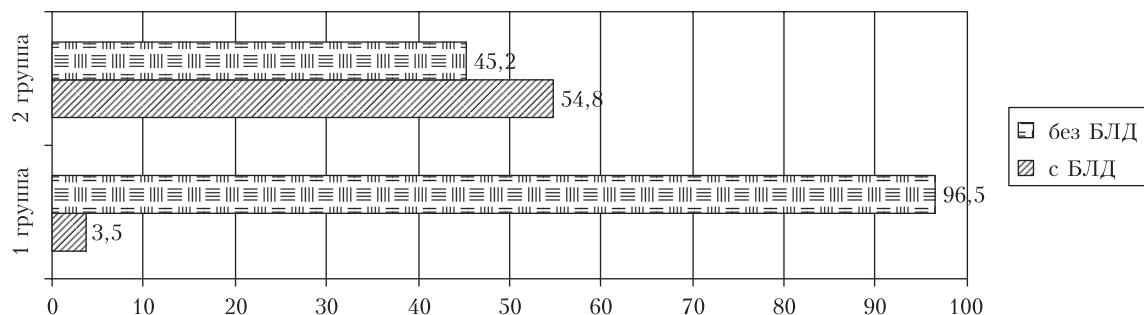


Таблица 3

Показатели клинической эффективности применения метода комплексной медикаментозной профилактики БЛД у недоношенных детей

Исходы	ЧИЛ	ЧИК	СОР (ПОП)	САР (ПАП)	ЧБНЛ
БЛД	3,5 %	54,8 %	93,6 %	51,3 %	2
Нет БЛД	96,5 %	45,2 %	113,5 %	51,3 %	2

мы БЛД). Частота неблагоприятных исходов в группе контроля была, соответственно, 54,8 % и 45,2 %. На основании этих показателей были рассчитаны снижение относительного риска и повышение относительной пользы, а также снижение абсолютного риска и повышение абсолютной пользы для наблюдаемых пациентов при применении методики. При исходе в БЛД они были равны 93,6 % и 51,3 %, соответственно, а при отсутствии заболевания — 113,5 % и 51,3 %. Таким образом, число больных, которых необходимо лечить методом с использованием профилактической терапии, чтобы достичь определенного эффекта или предотвратить неблагоприятный исход у одного больного, составило 2 пациента. Это свидетельствует о том, что клиническая эффективность метода, использованного у детей основной группы, в два раза выше, чем у детей, не получивших комплекса профилактических мероприятий.

ВЫВОДЫ:

1. Наиболее значимыми критериями, при наличии которых недоношенный ребенок имел высокий

риск развития БЛД, являлись гестационный возраст < 32 недель, проведение 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 % более 7 суток, присутствие симптомов дыхательной недостаточности более 3 суток, наличие атипичной пневмонии и тяжелой анемии.

2. У недоношенных, получавших профилактическое лечение, достоверно меньше длительность проведения ИВЛ и кислородотерапии по сравнению с контролем, что позволило снизить количество неблагоприятных исходов.
3. Частота формирования БЛД у детей основной группы была равна всего 3,5 %, что значительно ниже, чем у пациентов, не получивших профилактики.
4. Число больных, которых необходимо лечить по предложенной схеме, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного, составило 2 пациента, поэтому клинический эффект от метода, использованного у недоношенных основной группы, в два раза выше по сравнению с детьми, не получившими комплекса профилактических мероприятий.
5. Недоношенным детям, имеющим высокий риск развития БЛД, можно рекомендовать применение комплексной медикаментозной профилактики начиная с 3 дня жизни, что позволит предупредить формирование бронхолегочной патологии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Шабалов, Н.П. Неонатология: Уч. пособие: В 2 т. / Н.П. Шабалов. — 5-е изд., испр. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — С. 669-684.
2. Northway, W.L. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia /Northway W.L., Rosan R.C., Porter D.Y. //N. Engl. J. Med. — 1967. — V. 276. — P. 357-368.
3. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period /Shennan A.T., Dunn M.S., Ohlsson A. et al. //Pediatrics. — 1988. — V. 82. — P. 527-532.
4. Bancalari, E. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants /E. Bancalari, N. Claire, A. Gonzalez //Biol. Neonate. — 2005. — V. 88, N 3. — P. 192-201.
5. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: a case control study /Hernandez-Ronquillo L., Tellez-Zenteno J.F., Weder-Cisneros N. et al. //Arch. Med. Res. — 2004. — V. 35. — P. 549-553.
6. Jones, R.A. Randomized, Controlled Trial of Dexamethasone in Neonatal Chronic Lung Disease: 13- to 17-Year Follow-up Study: I. Neurologic, Psychological, and Educational Outcomes /R.A. Jones, Collaborative Dexamethasone Trial Follow-up Group //Pediatrics. — 2005. — V. 116, N 2. — P. 370-378.
7. Jones, R.A. Randomized, Controlled Trial of Dexamethasone in Neonatal Chronic Lung Disease: 13- to 17-Year Follow-up Study: II. Respiratory Status, Growth, and Blood Pressure /R.A. Jones, Collaborative Dexamethasone Trial Follow-up Group //Pediatrics. — 2005. — V. 116, N 2. — P. 379-384.
8. Kuschel, C. Prediction of individual response to postnatal dexamethasone in ventilator dependant preterm infants /Kuschel C., Evans N., Lam A. //Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. — 1998. — Vol. 78, N 3. — P. 199-203.
9. Two dose of early intravenous dexamethasone to prevention of bronchopulmonary dysplasia in babies with respiratory distress syndrome /Sanders R.J., Cox C., Phelps D.L., Sinkin R.A. //Pediatr. Res. — 1994. — V. 36. — P. 122-128.
10. Inhaled versus systemic steroids in chronic oxygen dependency of preterm infants /Dimitriou G., Kavadia V. et al. //Eur. J. Pediatr. — 1997. — V. 156, N 1. — P. 51-55.
11. Respiratory and systemic effects of inhaled dexamethasone on ventilator dependant preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia /Pappagallo M., Abbasi S. et al. //Indian J. Pediatr. — 1998. — V. 65, N 2. — P. 273-282.
12. Богданова, А.В. Система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения больных /Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В. — СПб., 2004. — 16 с.
13. Sacket, D.L. Summarising the effects of therapy: a new table and some more terms /Sacket D.L., Havnes R.B. //ACP J. Club. — 1997. — V. 127. — P. 15-16.

* * *