

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

*В.Е. Маркевич, І.В. Тарасова, В.О. Петрашенко, А.М. Лобода,
Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

Проаналізовано 242 історії хвороб немовлят, які лікувалися у відділенні недоношених новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні (СОДКЛ) у 2009 році. Діагноз «перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи» спостерігався у 223 недоношених новонароджених. Доведено, що перинатальна гіпоксія формується на фоні негативного преморбідного стану та ускладнень вагітності. Для недоношених новонароджених на фоні гіпоксії протягом неонатального періоду характерні підвищена захворюваність та низькі адаптаційні можливості.

Ключові слова: перинатальна гіпоксія, недоношені новонароджені, вагітність.

Проведен анализ 242 историй болезней детей, которые находились на лечении в отделении недоношенных новорожденных Сумской областной детской клинической больницы (СОДКБ) в 2009 году. Диагноз «перинатальное гипоксическо-ишемическое поражение центральной нервной системы» наблюдался у 223 недоношенных новорожденных. Доказано, что перинатальная гипоксия формируется на фоне отягощенного преморбидного состояния и осложненной беременности. Для недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением на протяжении неонатального периода свойственны повышенная заболеваемость и низкие адаптационные возможности.

Ключевые слова: перинатальная гипоксия, недоношенные новорожденные, беременность.

ВСТУП

У практичній неонатології особлива увага спеціалістів сконцентрована на дітях, які народилися передчасно. Це пояснюється складністю та своєрідністю їх адаптації, яка зумовлена передчасним переходом до позаутробного життя [1].

Неонатальний період у недоношених дітей характеризується значною мірою наслідками хронічної внутрішньоутробної гіпоксії [2]. Гіпоксично-ішемічні ураження центральної нервової системи (ЦНС) займають одне з провідних місць серед причин високої летальності та інвалідизації передчасно народжених малюків [3,4]. Питома вага гіпоксичного ураження ЦНС становить від 20 до 50% у структурі перинатальної смертності. Найбільш чутливі до пошкоджуючої дії гіпоксії є недоношені новонароджені. Гіпоксичний вплив на адаптацію новонародженого в перші дні життя призводить до порушень обмінних процесів та функцій ЦНС. До процесу залучаються не тільки ЦНС, але й весь організм у цілому, де виникають суттєві зміни на біохімічному, клітинному, молекулярному рівнях [5,6]. Така особливість процесів адаптації, тяжкість перебігу неонатального періоду та висока летальність недоношених малюків на фоні перинатального ураження ЦНС зумовлюють актуальність подальшого дослідження цієї патології.

МЕТА РОБОТИ

Встановити частоту та фактори ризику виникнення перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених,

дослідити особливості перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого у разі виникнення цієї патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано 242 історії хвороб немовлят, які лікувалися у відділенні недоношених новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні (СОДКЛ) у 2009 році. Встановлені фактори ризику, особливості перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого у 223 недоношених дітей на фоні гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. Ретроспективно усі малюки були поділені на три групи залежно від ступеня недоношеності. Критеріями оцінки ступеня недоношеності були гестаційний вік та маса тіла при народженні. Першу групу склали 98 новонароджених I ступеня недоношеності, другу – 87 малюків з недоношеністю II ступеня, третю – 38 глибоконедоношених дітей. До групи порівняння увійшли 19 умовно здорових недоношених новонароджених без клінічних та лабораторних ознак перенесеної гіпоксії.

Усім малюкам було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження з дослідженням особливостей перебігу неонатального періоду, антропометрією та ультразвуковим дослідженням головного мозку і внутрішніх органів. Одночасно з клінічним обстеженням у дітей визначали загальний рівень білка, непрямого білірубіну, креатиніну, сечовини, АЛТ, АСТ, електроліти плазми, показники гемоглобіну, еритроцитів та лейкоцитів з лейкоцитарною формулою.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася на персональному комп'ютері. Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико-біологічних досліджень.

Для всіх показників визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m). За допомогою критерію Стьюдента (t) визначали показник достовірності (P), різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середній гестаційний вік і маса тіла при народженні у групах малюків становили $(35,93 \pm 0,08)$ тижня та $(2288,5 \pm 40,68)$ г у першій групі, $(33,29 \pm 0,09)$ тижня та $(1988,39 \pm 33,49)$ г - у другій, і $(29,68 \pm 0,21)$ тижня та $(1434,24 \pm 57,60)$ г у глибоконедоношених малюків, що відповідало критеріям оцінки ступеня недоношеності. До групи контролю увійшли діти, маса тіла яких була $(2358,16 \pm 79,84)$ г, народжені у термін $(35,05 \pm 0,23)$ тижня. Достовірна різниця у статевій належності спостерігалася лише у III групі, у якій кількість хлопчиків перевищувала кількість дівчат у 1,5 раза. Близько 60% матерів перших двох груп мешкали у міській місцевості, тоді як цей показник серед глибоконедоношених дітей становив 86,8%. Вік матерів не впливав на термін гестації та становив близько 26 років у всіх групах. Встановлено, що 21,4% матерів I групи, 34,5% та 36,8% породіль II та III груп відповідно мали медичні аборти в анамнезі. Зі збільшенням ступеня недоношеності достовірно зростає показник народження дітей у неповних сім'ях за відсутності батька (35,0%, 40,2%, 50,0% у I, II та III групах відповідно), що дає змогу віднести соціальний стан до факторів ризику невиношування.

Перебіг вагітності без патологічних відхилень спостерігався лише у 35,8% матерів I групи, 24,6% жінок II групи та 18,5% породіль III групи.

У 48,5% матерів, які народили умовно здорових недоношених новонароджених, вагітність мала фізіологічний перебіг. Решта матерів мала обтяжливий акушерсько-гінекологічний анамнез.

Аналіз антенатального онтогенезу досліджуваних груп наведений у таблиці 1.

Таблиця 1 - Аналіз антенатального онтогенезу

Показник	Група порівняння	I група	II група	III група
Загроза переривання вагітності, %	26,3	17,3	25,3	28,9
Анемія вагітних, %	15,8	26,5	32,2	31,6
Синдром затримки розвитку плода, %	-	3,1	2,3	2,6
Вагіноз, кольпіт, %	5,3	6,1	6,9	10,3
Фетоплацентарна недостатність, %	5,3	4,1	13,8	15,8
Інфекційна патологія, %	10,5	21,4	23,0	28,9
Прееклампсія, гестози %	5,3	6,1	9,2	10,5
Соматична патологія, %	5,3	8,2	19,5	21,0
Багато-, маловоддя, %	-	4,1	8,0	10,5
Токсикоз, %	5,3	7,1	9,2	7,9
Аборти в анамнезі, %	15,8	21,4	34,5	36,8
Вживання алкоголю, паління, %	-	4,1	2,3	2,6
Матково-плацентарне інфікування, %	-	2,0	2,3	2,6
Патологія плаценти, %	-	3,1	4,6	7,9
Обвиття пуповини навколо шиї, %	-	8,2	5,7	5,2

Таким чином, при дослідженні антенатального періоду встановлено, що найбільш небезпечними факторами ризику розвитку гіпоксії плода є загроза переривання вагітності, гестози, анемії, інфекційна і соматична патологія у матерів, хронічна фетоплацентарна недостатність, вживання алкоголю, паління під час вагітності, багато- та маловоддя. Слід також зауважити, що патологічний перебіг вагітності спостерігався з більшою частотою у групі матерів, які народили глибоконедоношених малюків. Це свідчить про те, що тривалість внутрішньоутробного періоду залежить від особливостей акушерсько-гінекологічного анамнезу вагітної.

Слід зауважити, що актуальним залишається проблема внутрішньоутробного інфікування як одного з факторів ризику виникнення хронічної гіпоксії плода. Кількість позитивних аналізів дослідження на TORCH-інфекції у вагітних, діти яких страждали на гіпоксію, становить 11,2%, 19,5% та 23,7% у I, II та III групах відповідно. Жодна дитина групи порівняння не мала ознак внутрішньоутробного інфікування. Поряд із тим у всіх групах досить високим був відсоток матерів, які не пройшли обстеження на TORCH-інфекції (від 65,8% до 89,5%), що потребує поліпшення обстеження вагітних.

Через природні пологові шляхи народжено 75,5% малюків I групи, 78,2% дітей II групи та 71,1% глибоконедоношених новонароджених на фоні гіпоксичного ураження ЦНС. Решта дітей народжені шляхом кесарева розтину. Частота кесарева розтину у групі порівняння становила 10,5%.

Отже, перебіг інтранатального періоду впливає на виникнення гіпоксії у новонародженого.

Відразу після народження та на п'ятій хвилині життя усі малюки були оцінені за шкалою Апгар. Середні показники оцінки подані у таблиці 2.

Така оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар характеризувала загальний стан дітей та ефективність проведення реанімаційних заходів.

Антропометричні показники новонароджених наведені у таблиці 3.

Таблиця 2 - Оцінка за шкалою Апгар

Хвилина життя	Група порівняння	I група	II група	III група
Перша	7,95±0,08	7,53±0,12, P<0,01; p1<0,01; p2<0,001	7,08±0,12, p<0,001; p2<0,001	5,55±0,29, p<0,001
П'ята	8,84±0,14	8,37±0,09, p<0,01; p1<0,05; p2<0,001	8,03±0,11, p<0,001; p2<0,001	6,81±0,24, p<0,001

P1- достовірність різниці показників відносно показників II групи;
P2- достовірність різниці показників відносно показників III групи;
P- достовірність різниці показників відносно показників групи порівняння

Таблиця 3 - Антропометричні показники

Показник	Група порівняння	I група	II група	III група
Маса тіла, г	2358,16±79,84	2288,51±40,68, P1<0,001; P2<0,001	1988,39±33,49, P<0,001; P2<0,001	1434,24±57,60, P<0,001
Зріст, см	46,16±0,55	45,88±0,28, P1<0,001; P2<0,001	43,94±0,25, P<0,001; P2<0,001	39,12±0,66, P<0,001
Окружність голови, см	32,0±0,50	32,06±0,36, P1<0,001; P2<0,001	30,58±0,18, P<0,01; P2<0,001	28,05±0,28, P<0,001
Окружність грудної клітки, см	30,37±0,48	29,81±0,26, P1<0,001; P2<0,001	28,51±0,24, P<0,001; P2<0,001	26,11±0,48, P<0,001

P1- достовірність різниці показників відносно показників II групи;
P2- достовірність різниці показників відносно показників III групи;
P- достовірність різниці показників відносно показників групи порівняння

Штучної вентиляції легенів потребувало 15,3 % малюків I групи, 28,7% дітей II групи та 85,5% глибоконедоношених новонароджених. Усі умовно здорові передчасно народжені діти були кисневонезалежними. Отже, чим меншим був термін гестації, тим важчим був перебіг гіпоксії в неонатальному періоді.

На фоні гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС 9,2% малюків I групи потребували перебування у кувезах. Даний показник для малюків II та III груп становив 46,0% та 94,7% відповідно. При цьому умовно здорові діти не потребували виходжування у кувезах. Таким чином, перинатальна гіпоксія поглиблює порушення терморегуляції новонароджених дітей, особливо глибоконедоношених.

З ознаками гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС легкого ступеня народилося 21,4% малюків I ступеня недоношеності та 6,9% дітей II групи. Тяжкий перебіг гіпоксії мали 5,1% дітей I групи, 12,6% новонароджених II групи та 65,8% глибоконедоношених дітей. У решти дітей гіпоксичне ураження характеризувалося перебігом середнього ступеня тяжкості. У клінічній картині гострого періоду хвороби у новонароджених I та II груп домінував синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості (73,5% та 56,4% відповідно). Основним клінічним синдромом гіпоксичного ураження ЦНС у глибоконедоношених дітей, на противагу іншим групам, у 68,4% випадків був синдром пригнічення. Синдромальна характеристика гострого періоду перинатального ураження ЦНС подана на рисунку 1.

Структура захворюваності у неонатальному періоді наведена у таблиці 4.

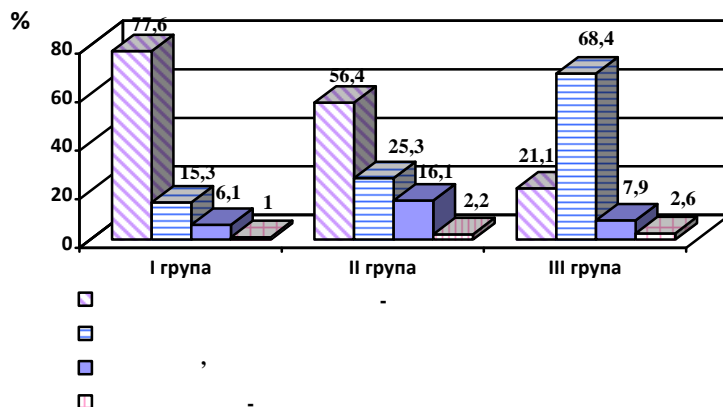


Рисунок 1 - Структура синдромів гострого періоду перинатального ураження ЦНС

Таблиця 4 - Частота патологічних станів неонатального періоду

Патологічний стан	Група порівняння	I група	II група	III група
Затримка внутрішньоутробного розвитку плода, %	15,8	27,5	4,6	-
Гемолітична хвороба новонароджених, %	10,5	9,2	14,9	5,3
Внутрішньошлункові крововиливи, %	-	6,1	9,2	10,5
Синдром дихальних розладів, %	-	9,2	25,3	44,7
Неонатальна жовтяниця, %	57,9	14,3	32,2	10,5
Рання анемія недоношених, %	-	4,1	4,6	18,4
Дихальна недостатність II-III ступенів, %	-	11,2	25,3	44,7
Виразково-некротичний ентероколіт, %	-	2,0	5,7	5,3
Внутрішньоутробне інфікування, %	-	3,1	9,2	13,2
Відкриті фетальні комунікації, %	-	18,4	13,8	7,9
Синдром системної запальної відповіді, %	-	1,0	1,1	2,6
Постгіпоксична кардіопатія, %	-	3,1	4,6	2,6
Диспластична кардіопатія, %	-	5,1	2,2	2,6
Бронхолегенева дисплазія, %	-	-	-	10,5

Отже, перинатальна гіпоксія значною мірою ускладнює перебіг раннього неонатального періоду у недоношених малюків та створює преморбідний фон для розвитку патологічних станів. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС великою мірою знижує захисні механізми новонароджених та призводить до порушення ранньої адаптації малюків.

При нейросонографічному дослідженні у 4,1% малюків I групи виявляли кісти, у 6,1% - збільшення передніх або задніх рогів. Ці зміни у дітей II групи спостерігалися з частотою 5,7% та 8,0% відповідно. Крім того, у 6,9% малюків цієї групи виявляли незрілість тканин головного мозку. Дані показники для глибоконедоношених дітей становили 10,5%, 21,1% та 7,9% відповідно, що свідчить про значне ураження речовини мозку у разі гіпоксії.

На фоні гіпоксії спостерігалася підвищена контамінація організму дитини мікрофлорою, яка подана на рисунку 2.

Як бачимо з діаграми, у недоношених малюків на фоні гіпоксії відмічалася зростання контамінації. Найбільший відсоток контамінації спостерігався у групі глибоконедоношених малюків.

Крім клінічного обстеження, всім дітям проводили комплексне лабораторне обстеження, результати якого наведені у таблиці 4.

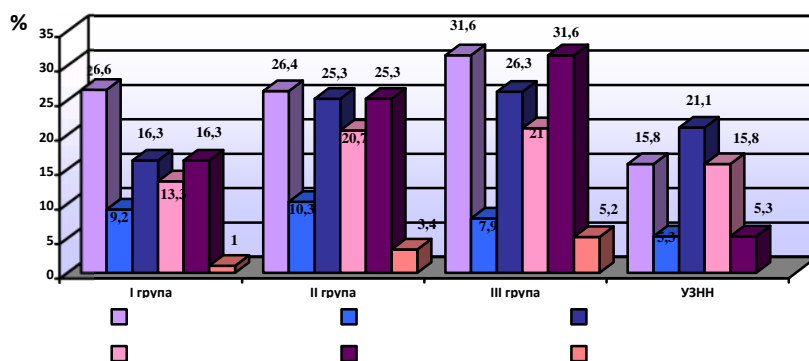


Рисунок 2 - Контамінація мікрофлорою новонароджених

Таблиця 4 - Результати лабораторного обстеження недоношених новонароджених

Показник	УЗНН	I група	II група	III група
Гемоглобін	177,58±6,08	172,62±2,86, P1<0,05; P2<0,001	161,87±2,90, P<0,01	151,16±4,73, P<0,001
Еритроцити	5,15±0,18	5,07±0,1 P1<0,01; P2<0,001	4,58±0,085, P<0,001	4,31±0,12, P<0,001
Лейкоцити	13,17±1,07	13,69±2,11	13,05±0,66	14,89±1,29
Юні	2,2±0,48	2,0±0,19	1,93±0,2	1,56±0,17
Паличкоядерні	5,89±0,89	6,93±0,53	7,37±0,38	7,11±0,75
Сегментоядерні	36,53±2,36	41,93±1,14 P<0,05; P1<0,05	42,33±1,27	39,08±2,24
Моноцити	9,37±0,83	8,92±0,33	8,62±0,37	8,53±0,58
Лімфоцити	43,16±2,26	38,39±1,17 P1<0,01	35,18±1,12, P<0,05	39,37±2,33
Еозинофіли	4,81±0,84	3,48±0,25	3,87±0,33	4,41±0,61
Базофіли	1,33±0,33	1,0±0,1	1,08±0,07 P2<0,05	1,71±0,28 P<0,05
Білірубін	195,74±13,83	155,87±8,73 P<0,05; P2<0,001	166,56±8,72 P2<0,01	112,83±10,21 P<0,01
Білок загальний	51,71±1,27	51,67±0,75 P2<0,001	49,67±0,75, P2<0,05	47,19±0,83, P<0,01
АЛТ	0,41±0,02	0,4±0,01	0,41±0,02	0,38±0,02
АСТ	0,42±0,04	0,39±0,02	0,39±0,02	0,44±0,04
ЛП	0,68±0,08	0,84±0,12	0,66±0,09	0,79±0,27
Креатинін	91,58±0,14	92,24±0,12 P<0,001; P1<0,05; P2<0,001	96,85±2,23, P2<0,01	75,8±1,21, P<0,001
Сечовина	7,23±0,7	7,13±0,7	10,24±2,61	6,95±0,76
Цукор	3,28±0,07	3,24±0,03	3,28±0,04	3,37±0,05
Натрій	133,3±1,3	133,75±1,63	133,98±1,39	133,77±1,61
Калій	4,98±0,33	5,11±0,12	5,17±0,23	5,24±0,2
Кальцій	2,05±0,01	1,99±0,05	2,15±0,10	2,06±0,03
Хлор	107,7±5,4	105,74±1,24	106,94±1,37	102,18±3,6

P1- достовірність різниці показників відносно показників II групи;
P2- достовірність різниці показників відносно показників III групи;
P- достовірність різниці показників відносно показників групи порівняння

Таким чином, перинатальна гіпоксія є основним патологічним станом неонатального періоду у недоношених новонароджених, який трапляється у 92% передчасно народжених малюків. Тяжкість перебігу гіпоксії корелює зі ступенем недоношеності та залежить від антенатального розвитку плода. До виникнення хронічної внутрішньоутробної гіпоксії призводять загроза переривання вагітності, гестози, анемії, інфекційна і соматична патологія у матерів, ХФПН, вживання алкоголю, паління під час вагітності, багато- та маловоддя, які неодмінно супроводжуються гіпоксемією [7,8].

Актуальною залишається проблема TORCH-інфікування, збудники якого мають високу тропність до тканин і органів плода та викликають передчасні пологи, дисбаланс розвитку, органічні порушення і призводять до розвитку гіпоксії. Низький рівень обстеження вагітних підвищує ризик народження дітей групи ризику.

Перинатальна гіпоксія знижує захисні властивості організму новонародженого та призводить до порушення адаптаційних механізмів. Вона створює сприятливий преморбідний фон щодо розвитку різноманітних патологічних станів та погіршує перебіг захворювань [2]. Крім того, на фоні гіпоксичного ураження ЦНС порушуються процеси терморегуляції новонароджених, що потребує ретельного контролю температурного режиму.

В умовах гіпоксії зростає контамінація організму новонародженого патогенною флорою, яка порушує опірність дитини до розвитку інфекцій.

Найбільш чутливими до розвитку гіпоксії є глибоконедошені малюки.

Чим меншим був термін гестації дитини, тим тяжчим перебіг неонатального періоду на фоні гіпоксії. Гіпоксичне ураження ЦНС у передчасно народжених дітей формує порочне патогенетичне коло: обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез хронічна гіпоксія плода передчасні пологи морфологічна та функціональна незрілість органів та систем недовершеність механізмів адаптації імуносупресія зміни на біохімічному, клітинному, молекулярному рівнях порушення обмінних процесів та функцій ЦНС гіпоксія новонародженого [5].

Отже, перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС у недоношених новонароджених суттєво порушує процеси адаптації дитини до позаутробного існування та сприяє розвитку захворювань, що потребує корекції цієї патології.

ВИСНОВКИ

1. Основними факторами ризику розвитку хронічної гіпоксії плода є загроза переривання вагітності, гестози, анемії, інфекційна і соматична патологія у матерів, хронічна фетоплацентарна недостатність, вживання алкоголю, паління під час вагітності, багато- та маловоддя, які неодмінно супроводжуються гіпоксемією.

2. Перинатальна гіпоксія у недоношених новонароджених значною мірою порушує процеси адаптації дітей та сприяє розвитку захворювань у неонатальному періоді.

3. Найбільш чутливими до розвитку гіпоксії є глибоконедошені малюки. Чим меншим був термін гестації дитини, тим тяжчим перебіг неонатального періоду на фоні гіпоксії.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ДАНОМУ НАПРЯМКУ

За результатами ретроспективного клінічного, лабораторного та інструментального досліджень недоношених новонароджених встановлено, що жоден із показників, який входить до загальприйнятого

плану обстеження дитини із гіпоксично-ішемічним ураження ЦНС, не є специфічним для діагностики цієї патології та не має інформативності для визначення ступеня її тяжкості, що обумовлює необхідність пошуку новітніх лабораторних методів діагностики гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

SUMMARY

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF PERINATAL HYPOXIA IN PRETERM BIRTH NEWBORNS

*V. Markevich, I. Tarasova, V. Petrashenko, A. Loboda,
Medical Institute of Sumy State University*

Analysis of 242 case records of newborns, which were on treatment in the department of premature of Sumy Regional Children's Clinical Hospital (SRCCH) was made in 2009. Perinatal hypoxia was diagnosed in 223 premature newborns. It was provided that perinatal hypoxia in preterm newborns was formed on the background of burdened premorbid state and pregnancy complications. For preterm birth newborns with perinatal hypoxia peculiar high sickness rate and low adaptive capabilities during neonatal period are characteristic.

Key words: *perinatal hypoxia, preterm birth newborns, pregnancy.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абсалямова Д.Ф. Сорбционно-пробиотическая терапия в комплексном лечении невынашивания беременности у женщин группы высокого инфекционного риска : автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Д.Ф. Абсалямова. – Челябинск, 2008. – 25 с.
2. Covey Matthew V. Pathophysiology of Perinatal Hypoxia-Ischemia and the Prospects for Repair from Endogenous and Exogenous Stem Cells /Matthew V. Covey, Steven W. Levison // NeoReviews. - 2006. - Vol.7, N 7. - P. 353-371.
3. Marlow Neil. Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth / Neil Marlow, D.M. Dieter Wolke // The New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol.352. – P. 9-19.
4. Терапія новонароджених з гіпоксично-ішемічним пошкодженням ЦНС при застосуванні комплексної терапії з використанням цитиколіну / Ізюмець О.І., Дудник В.М., Іщук І.В., Добіжа М.В., Паненко С.О., Сафонюк Л.В., Лайко Л.І. // Перинатологія і педіатрія.– 2010. - №1(41). – С.97-99.
5. Барашнев Ю. И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии / Ю. И. Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. - № 1. – С. 6-12.
6. Громада Н. Е. Иммунологические и структурно-метаболические нарушения у доношенных детей с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы, прогнозирование исходов, оптимизация лечения: автореф. дисс.... на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Н.Е. Громада. – Екатеринбург, 2009. – 21 с.
7. Alexander Greg R. Prematurity at Birth: Determinants, Consequences, and Geographic Variation / Greg R. Alexander// The National Academies Press. – 2009. – P.604-643.
8. Norman Mikael Preterm Birth Attenuates Association Between Low Birth Weight and Endothelial Dysfunction / Mikael Norman, Helena Martin// Circulation. – 2003. – P.108-129.

Надійшла до редакції 15 листопада 2010 р.