

ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТАДИЕЙ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ

Кадочникова П.А.¹, Чистякова Г.Н.¹, Ремизова И.И.¹, Гришкина А.А.¹, Бычкова С.В.¹, Абакарова Д.А.¹, Устюжанин А.В.¹

¹ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, e-mail: polinakadochnikova@gmail.com

Развитие легких является многостадийным процессом, нарушение которого приводит к формированию респираторных нарушений у новорожденных. Цель исследования - оценить течение неонатального периода недоношенных новорожденных с каналикулярной и саккулярной стадией развития легких. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 46 недоношенных новорожденных с летальным исходом, имевших каналикулярную (n=28) и саккулярную стадии развития легких (n=18). Летальный исход в раннем неонатальном периоде чаще регистрировался у детей с каналикулярной стадией развития легких (75% против 44,5%), причина смерти по патологоанатомическому заключению: инфекция – 61,5%, РДС – 38,5%. У детей с саккулярной стадией развития более половины умерло на 8-28-е сутки (55,6% против 25%), причиной смерти в 100% случаев явилась инфекция. Неонатальный период у всех детей характеризовался развитием респираторного дистресс-синдрома, пневмопатий, внутриутробной инфекцией и неврологической патологией. В первой группе чаще регистрировалась глубокая морфофункциональная незрелость головного мозга. По показателям газового гомеостаза и кислотно-основного состояния в первые часы жизни у всех недоношенных детей наблюдался смешанный и метаболический ацидоз. Гемограмма на 1-е сутки характеризовалась абсолютным лейко- и лимфоцитозом. В показателях красной крови наблюдалось снижение гемоглобина и гематокрита, что потребовало проведения геотрансфузии в 2,7 раза чаще у новорожденных с каналикулярной стадией развития. На 5-е сутки жизни у всех новорожденных отмечено уменьшение количества тромбоцитов и лимфоцитов. Таким образом, недоношенные дети с различной стадией развития легких имеют похожее течение неонатального периода, однако при каналикулярной стадии развитие патологических процессов стремительнее вследствие большей незрелости ткани легкого; при саккулярной стадии – постепенное нарастание патологических процессов, что диктует необходимость поиска лабораторных диагностических критериев определения степени зрелости легких у новорожденных для разработки персонализированного подхода интенсивной терапии и возможного повторного введения препаратов сурфактанта.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, легкие, преждевременные роды, развитие легких, респираторный дистресс-синдром, неонатальная смертность.

ASSESSMENT OF THE NEONATAL PERIOD IN PREMATURE INFANTS WITH DIFFERENT STAGES OF LUNG DEVELOPMENT AND FATAL OUTCOME

Kadochnikova P.A.¹, Chistyakova G.N.¹, Remizova I.I.¹, Grishkina A.A.¹, Bychkova S.V.¹, Abakarova D.A.¹, Ustyuzhanin A.V.¹

¹FSBI «Ural Research Institute for Maternal and Infant Health» Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, e-mail: polinakadochnikova@gmail.com

Lung development is a multi-stage process, the violation of which leads to the formation of respiratory disorders in newborns. The purpose of the study was to assess the course of the neonatal period in premature newborns with canalicular and saccular stages of lung development. A retrospective analysis of medical records of 46 premature infants with a fatal outcome, who had canalicular (n=28) and saccular stages of lung development (n=18), was carried out. A lethal outcome in the early neonatal period was more often recorded in children with a canalicular stage of lung development (75% versus 44.5%), the cause of death according to a pathoanatomical diagnosis: infection - 61.5%, RDS - 38.5%. In children with the saccular stage of development, more than half died on days 8-28 (55.6% versus 25%). The cause of death in 100% of cases was an infection. The neonatal period in all children was characterized by the development of respiratory distress syndrome, pneumopathy, intrauterine infection and neurological pathology. In the first group, deep morphofunctional immaturity of the brain was more often recorded. In terms of gas homeostasis and acid-base status, in the first hours of life, all premature babies had mixed and metabolic acidosis. The hemogram on day 1 was characterized by absolute leukocytosis and lymphocytosis. In terms of red blood, a decrease in hemoglobin and hematocrit was observed, which required blood transfusion 2.7 times more often in newborns with a canalicular stage of development. On the 5th day of life, all newborns showed a decrease in the number of platelets and lymphocytes. Thus, premature babies with different stages of lung development have a similar course of the neonatal period, however, at the canalicular stage, the

development of pathological processes is more rapid, due to the greater immaturity of the lung tissue; at the saccular stage - a gradual increase in pathological processes, which dictates the need to search for laboratory diagnostic criteria for determining the degree of lung maturity in newborns in order to develop a personalized intensive care approach and possible repeated administration of surfactant preparations.

Keywords: premature newborns, lungs, preterm birth, lung development, respiratory distress syndrome, neonatal mortality.

Развитие легких представляет собой многостадийный процесс, начинающийся с конца третьей недели после зачатия и продолжающийся в постнатальный период жизни. Легкие имеют ограниченный потенциал для восстановления после повреждений в раннем возрасте, что проявляется в развитии патологии дыхательной системы во взрослом возрасте [1]. Выживание при рождении зависит от развития и созревания легких внутриутробно [2].

В настоящее время определение степени зрелости легких возможно только при исследовании аутопсийного материала, согласно которому определяют пять стадий развития легких: эмбриональная (до 5-7 недели), псевдогландулярная (5-17 неделя), каналикулярная (16-26 неделя), саккулярная (24-38 неделя) и альвеолярная (постнатально) [3; 4]. Поскольку большинство процессов во время развития легких начинаются проксимально и распространяются на периферию, все фазы развития легких пресекаются и не имеют четких сроков своего начала и конца [5].

Морфофункциональная незрелость ткани легких лежит в основе развития респираторных нарушений у новорожденных, так как достижение функциональной и морфологической зрелости легких происходит постнатально [6]. Таким образом, дети, рожденные в сроке сверхранних преждевременных родов, могут иметь каналикулярную стадию развития легких, на которой еще недостаточно активно функционирует сурфактантная система, обеспечивающая адекватный газообмен в легких новорожденного.

Цель исследования: оценить течение неонатального периода недоношенных новорожденных с каналикулярной и саккулярной стадией развития легких.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации: индивидуальных обменно-уведомительных карт беременной женщины и родильницы (форма N 111/у-20), медицинских карт беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях (форма N 096/у-20), историй развития новорожденного (форма № 097/у) и протоколы патолого-анатомического вскрытия плода, мертворожденного и новорожденного (форма № 013/у). Дети, родившиеся в сроке гестации 24-28 недель с экстремально низкой массой тела при рождении и умершие в неонатальном периоде, разделены на две группы в зависимости от стадии развития легких: новорожденные с каналикулярной стадией развития легких – 28 человек (1-я группа), новорожденные с саккулярной стадией развития легких – 18 человек (2-я группа). Стадия развития легких устанавливалась на основании патоморфологического

исследования, с оценкой размеров альвеол, характеристики альвеолярного эпителия, количества мезенхимы в альвеолярных перегородках. При патоморфологическом исследовании стадии развития легких определяется поздняя каналикулярная стадия (преимущественно каналикулярная с участками саккулярной) и ранняя саккулярная (преимущественно саккулярная с участками каналикулярной). В таких случаях детей относили к каналикулярной и саккулярной стадиям соответственно. Обработку результатов и анализ данных осуществляли с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel и программного пакета для статистического анализа Statistica 7.0 от компании StatSoft. Количественные данные представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го перцентилей, P25 и P75), качественные – в виде абсолютных и относительных значений. Уровень значимости был установлен как $p \leq 0,05$. Создание базы данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel. Для оценки значимости количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента, качественных – точный критерий Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам обследования установлено, что женщины, родоразрешенные в сроке сверхранних преждевременных родов, были сопоставимы по возрасту ($32,3 \pm 7$ и $30,1 \pm 5,5$ лет) и экстрагенитальной патологии, наблюдались нарушения сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия), заболевания желудочно-кишечного тракта (хронические пиелонефрит и панкреатит), эндокринная патология (гипотиреоз), которые не превышали 10% случаев, у каждой третьей женщины регистрировалось ожирение, у каждой четвертой – инфекция (ОРВИ, НКВИ).

Среди осложнений периода гестации у женщин 1-й группы преобладала угроза прерывания беременности (39,2% против 16,6%). У матерей 2-й группы течение настоящей беременности практически в 2 раза чаще осложнялось анемией легкой степени тяжести, развитием преэклампсии (ПЭ), хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) субкомпенсированной формы.

Патоморфологическая оценка состояния плаценты показала, что хориодецидуит и базальный децидуит встречались в 2,03 и 1,6 раза чаще у женщин 1-й группы (67,8% против 33,3%, $p < 0,05$, и 60,7% против 38,8%, $p > 0,05$).

Летальный исход в раннем неонатальном периоде (1-7-е сутки) чаще регистрировался у детей с каналикулярной стадией развития легких (75% против 44,5%, $p < 0,05$) с наибольшей летальностью в 1-3-и сутки жизни, причина смерти по патологоанатомическому заключению: инфекция – 61,5%, РДС – 38,5%. У детей с саккулярной стадией развития, более половины дожили до срока позднего неонатального периода (8-28-е сутки), причиной смерти в 100% случаев явилась инфекция.

У детей обеих групп в неонатальном периоде чаще встречалась внутриутробная инфекция неуточненной этиологии (35,7 и 61,1%) как основная причина летального исхода, бактериальной этиологии у 17,8% и 11,1% соответственно, вирусная встречалась только у 1-й группы детей и составила 7,1% [7]. У детей с каналикулярной стадией развития летальность от инфекции в 1,8 раза превышала респираторный дистресс-синдром, у детей с сакулярной стадией легких данные патологические процессы отмечались в равном соотношении.

При морфологическом исследовании установлено, что вес легких детей с каналикулярной стадией был несколько меньше и составил у правого 14,26 [11,75-17,87] г. против 16,61 [11,9-18,0] г и левого 12 [9,75-13,9] г. против 13,5 [8,4-17,25] г ($p>0,05$).

Гестационный возраст и антропометрические показатели детей при рождении не отличались ($p>0,05$). Все дети, включенные в данное исследование, не имели синдрома задержки роста и по массо-ростовым показателям не выходили за пределы от 15 до 75 перцентиля, по шкале Фентона.

Среди детей 1-й группы чаще встречались новорожденные мужского пола (64,3% против 35,7%, $p<0,05$), во 2-й группе гендерных различий по полу новорожденных не отмечено (55,6% против 44,5%).

Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте не имела достоверных отличий в сравниваемых группах и составила 3 [2-3] и 5,5 [5-6] в 1-й группе и 3 [2-4] и 6 [3,2-6] баллов во 2-й группе. Все дети с рождения получали респираторную поддержку методом искусственной вентиляции легких и были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Длительность ИВЛ составила 7,5 [4-16,5] суток и 17 [7-28] суток. Новорожденные находились в тяжелом состоянии, которое было обусловлено дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой, возможным течением инфекционного процесса на фоне недоношенности. При рождении 100% детей обеих групп выставлен диагноз синдром дыхательного расстройства у новорожденного (P22.0), тяжелая асфиксия при рождении (P21.0) отмечалась у 92,8% и 61,2%, средняя и умеренная асфиксия (P21.1) у 7,1% и 38,8 соответственно, крайняя незрелость (P07.2) - у 100% детей в обеих группах. В родильном зале все новорожденные 1-й группы получили одну дозу экзогенного сурфактанта эндотрахеально методом INSURE из расчета 200 мг/кг, во 2-й группе – 88,8% новорожденных. Повторное введение поверхностно-активного вещества в условиях ОРИТН в первые часы жизни проводилось в 21,4% и 11,1% случаев и было связано с нарастанием дыхательной недостаточности, кислородной зависимости у новорожденного.

Назначение и смена антибактериальной терапии недоношенным новорожденным проводились в соответствии с протоколом рационального использования антимикробных препаратов в акушерско-гинекологической и неонатальной практике № 171-п ФГБУ «НИИ

ОММ» Минздрава России. Стартовая антибактериальная терапия препаратами амоксициллин+клавуланат и амикацин была начата всем новорожденным обеих групп с рождения, продолжительность составила в среднем $1,3 \pm 0,08$ и $1,5 \pm 0,3$ дня в 1-й и 2-й группах ($p > 0,05$), и только в одном случае ребенок с саккулярной стадией развития легких получал стартовую антибактериальную терапию в течение 7 дней. Смена антибактериальной терапии на препараты резерва проводилась в связи с нарастанием синдрома системного воспалительного ответа, отрицательной или отсутствием положительной динамики у 82,1% и 88,8% в 1-й и 2-й группах. Продолжительность терапии составила $4,6 \pm 1,2$ и $7,1 \pm 1,4$ суток в 1-й и 2-й группах. Повторную смену терапии на препараты линезолид и меропенем проводили у двух новорожденных в каждой группе (7,1% и 11,1%).

Плазмотрансфузия, связанная с тромбоцитопенией, дефицитом плазменных факторов свертывания, проводилась 82,1% и 72,2% новорожденных 1-й и 2-й групп. Гемотрансфузия новорожденным с анемией, обусловленной недостаточностью эритропоэза, флеботомическими потерями и развитием внутренних кровотечений [8], применялась чаще новорожденным 1-й группы (60,7% против 22,2%, $p < 0,05$). Из них повторную процедуру потребовали 7,1% и 38,8% детей 2-й группы в связи с нарастанием анемии по общему анализу крови.

По результатам нейросонографии внутрижелудочковые кровоизлияния 2-й и 3-й степени наблюдались более чем у половины детей 1-й и 2-й групп (60,7 и 44,4%). Достоверно чаще у новорожденных с каналикулярной стадией по НСГ регистрировалась глубокая морфофункциональная незрелость головного мозга (89,2% против 61,1%, $p < 0,05$), характеризующаяся слабой выраженностью борозд и извилин, расширением межполушарной щели, увеличенным показателем диастаза кость-мозг, расширенными сосудистыми сплетениями.

Рентгенологическое исследование в первые сутки жизни не выявило различий между двумя группами. Среди детей обеих групп отмечена высокая встречаемость пневмопатии (42,8% и 38,8%) и отека легких (42,8% и 33,3%). Респираторный дистресс-синдром подтверждался рентгенологически в 28,5% и 33,3% случаев. У 7,1% и 22,2% детей обеих групп отмечено развитие пневмонии на первом рентгеновском снимке, что свидетельствует о развитии внутриутробного инфицирования.

При оценке газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови выявлено, что метаболический ацидоз, характеризующийся снижением уровня рН, бикарбоната (HCO_3^- , mmol/L) и сопровождающийся компенсаторным уменьшением парциального давления углекислого газа (pCO_2 , mmHG), регистрировался у 17,9% и 27,8% детей. Респираторный ацидоз наблюдался в 14,3% и 0%, смешанный – в 25% и 22,2% случаев соответственно. Следует отметить, что, несмотря на отсутствие достоверных различий парциального давления углекислого газа у детей исследуемых групп, у детей 1-й группы данный показатель повышался на уровне тенденции и составил 43,65 [39,07;47,95] и 40,1 [37,12;44,47] соответственно ($p=0,058$). Выраженное снижение парциального давления кислорода у детей 1-й группы может быть связано с незрелостью легочной паренхимы, недостаточностью субстрата для кислородного обмена (39,1 [36,97;47,97] против 54,6 [42,3;64,2]).

При оценке газового гомеостаза на 5-е сутки парциальное давление кислорода у новорожденных 1-й группы сохранялось на низком уровне (39,65[35,55;48,4]), а у детей 2-й группы уменьшалось в 1,9 раза относительно первоначальных показателей при рождении (29,3 [19,6;35,3]) ($p<0,05$), что обусловило статистически значимые различия с 1-й группой, в сторону снижения. Данное снижение показателей pO_2 у детей 2-й группы можно обосновать нарастанием гипоксической дыхательной недостаточности, характеризующейся нарушениями вентиляционно-перфузионных отношений, патологическим шунтированием крови в легких [9]. Респираторно-метаболический ацидоз в обеих группах диагностировался в 33,3% и 30,8% случаев.

Исследования гематологических показателей периферической крови показали достоверные отличия в исследуемых группах (таблица).

Показатели общего анализа крови у недоношенных новорожденных в первые часы жизни
(ME [25-75])

Параметры	Дети с каналикулярной стадией развития легких (1-я группа, n=28)		Дети с саккулярной стадией развития легких (2-я группа, n=18)	
	1-е сутки	5-е сутки	1-е сутки	5-е сутки
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	9,16[6,91;11,71]	9,13 [5,03;15,9]*	7,72 [6,63;10,15]	17,04 [12,28;27,2]#
Эритроциты, $10^9/\text{л}$	3,83 [3,46;4,31]	3,79 [3,2;4,5]	3,87 [3,57;4,44]	3,77 [3,2;4,5]

Гемоглобин, г/л	158,5 [149,5;185,5]	141,5 [115;159,2] #	159,0 [153,75;176,25]	151,0 [122,75;163,0] #
НСТ, %	46,9[41,07;49,5]	34,0 [13,9;43,4] #	46,4 [44,3;50,3]	36,8 [31,7;45,4] #
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	152 [121,5;213]	65 [44,25;124,2] #	157,0 [112,3;175,5]	115 [77;146,25] #
Эозинофилы, %	1 [0;2]	4 [2;4] #	2 [1;2]	3 [3;4] #
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2 [1;3,2]	4,5 [2,25;5,75] #	2,5 [2;4]	5 [2,5;7]
Нейтрофилы сегменто- ядерные, %	35 [24,5;54,5]	39 [21,2;58,7]	34,0 [26,2;44,5]	46,0 [33;59,5]
Моноциты, %	6,5 [4,7;9]	8 [6;12] #	8 [4,2;12]	12 [6,5;22,5] #
Лимфоциты, %	60 [47;72]	10 [5,25;31,5] #	52 [38,5;57,7]	18 [14,5;26,5] #

Примечание: * $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами, # $p < 0,05$ – различия в каждой группе на 1-е и 5-е сутки жизни.

Признаки анемии с одинаковой частотой наблюдались в обеих группах. Абсолютная лейкопения (менее $4,0 \times 10^9$) и лимфопения (менее $1,2 \times 10^9$) отмечалась у детей с каналикулярной стадией развития легких в 10,7%. При саккулярной стадии выявлена относительная лимфопения у одного ребенка (5,6%). Абсолютный лейкоцитоз наблюдался в 50% и 38,9% случаев, лимфоцитоз в 82,1% и 72,2%.

К 5-м суткам жизни у 60% новорожденных 1-й группы регистрировался абсолютный лейкоцитоз ($>9,0 \times 10^9$). Частота определения лимфоцитоза у детей снизилась практически в 4 раза (20%), при этом в 6 и 4 раза чаще диагностировалась относительная и абсолютная лимфоцитопения (60% и 40%) в сравнении с первыми сутками жизни. Наличие абсолютной лимфоцитопении при выраженном лейкоцитозе указывает на степень тяжести состояния недоношенного ребенка.

У детей с саккулярной стадией развития легких ($n=11$) абсолютное количество лейкоцитов к 5-м суткам увеличивалось в 2,2 раза относительно первоначального уровня. Лейкоцитоз и абсолютный лимфоцитоз отмечался в 83,3% случаев, частота выявления лейко- и лимфопении была в 3,6 (8,3%) и 2,4 (16,6%) раза реже. Снижение лейкоцитов в 1-й группе и нарастание их во 2-й группе можно связать с проявлениями синдрома системного воспалительного ответа, для которого характерен как лейкоцитоз, так и лейкопения.

При оценке биохимических показателей у всех детей выявлено статистически значимое уменьшение уровня общего белка на 1-е сутки жизни, наиболее выраженное у детей с каналикулярной стадией развития легких (34 [32,2-37] против 38 [34-43] г/л, $p < 0,05$), что обусловлено незрелостью печени и нарушением выработки белка и является одним из прогностических признаков неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении [10].

У детей обеих групп отмечалась гипогликемия менее 2,6 ммоль/л при рождении (46,4% и 66,6%), что связано с низкими энергетическими запасами, несовершенными механизмами глюконеогенеза, более высокими концентрациями инсулина, приводящими к развитию гипогликемии. Гипергликемия встречалась только у детей с каналикулярной стадией развития и составила 21,4%.

Выводы

1. Внутриутробное развитие недоношенных детей протекало на фоне угрозы прерывания беременности, преэклампсии, хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) субкомпенсированной и декомпенсированной формы, нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК) различной степени тяжести.

2. Летальный исход в раннем неонатальном периоде чаще регистрировался у детей с каналикулярной стадией развития легких (75% против 44,5%), от инфекции – 66,3%, РДС – 38,5%. У детей с саккулярной стадией развития более половины умерло на 8-28-е сутки (55,6% против 25%), в 100% случаев причиной явилась инфекция.

3. Неонатальный период у всех недоношенных детей характеризовался развитием респираторного дистресс-синдрома, пневмопатии, внутриутробной инфекции и неврологической патологии. У детей первой группы чаще регистрировалась глубокая морфофункциональная незрелость головного мозга.

4. По показателям газового гомеостаза и кислотно-основного состояния капиллярной крови в первые сутки жизни у всех недоношенных детей наблюдался смешанный и метаболический ацидоз. К пятым суткам превалировал респираторно-метаболический ацидоз, что может быть связано с сохранением дыхательной недостаточности из-за дефицита субстрата для газообмена и дефицита сурфактанта у детей с каналикулярной стадией и нарастанием респираторных нарушений у детей с саккулярной стадией, о чем свидетельствует резкое снижение pO_2 .

5. Гемограмма недоношенных детей на 1-е сутки жизни характеризовалась абсолютным лейко- и лимфоцитозом. В показателях красной крови в первые часы жизни у всех недоношенных детей наблюдались сниженные показатели гемоглобина и гематокрита, что на фоне дыхательных нарушений и ухудшения состояния требовало проведения

гемотрансфузии чаще у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких (60,7% против 22,2%). На 5-е сутки жизни у всех новорожденных отмечено уменьшение количества тромбоцитов и лимфоцитов. На фоне абсолютного лейкоцитоза диагностирована лимфоцитопения чаще у недоношенных с каналикулярной стадией (60% против 16,6% случаев).

Заключение

Таким образом, недоношенные дети с каналикулярной и саккулярной стадией развития легких имеют сходное течение неонатального периода, однако при каналикулярной стадии развитие патологических процессов происходит стремительно вследствие большей незрелости ткани легкого и местного иммунитета; при саккулярной стадии – постепенное нарастание патогенетических изменений, что диктует необходимость поиска лабораторных диагностических критериев определения степени зрелости легких у новорожденных для разработки персонализированного подхода для интенсивной терапии и возможного повторного введения препаратов экзогенного сурфактанта.

Список литературы

1. Arigliani M., Spinelli A.M., Liguoro I., Cogo P. Nutrition and Lung Growth // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, Is. 7. P. 919-935. DOI: 10.3390/nu10070919.
2. Mullassery D., Smith N.P. Lung development // *Seminars in Pediatric Surgery*. 2015. Vol. 24, Is. 4. P. 152-155. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2015.01.011.
3. Clair G., Bramer L.M., Misra R., mcgraw M.D., Bhattacharya S., Kitzmiller J.A., Feng S., Danna V.G., Bandyopadhyay G., Bhotika H., Huyck H.L., Deutsch G.H., Mariani T.J., Carson J.P., Whitsett J.A., Pryhuber G.S., Adkins J.N., Ansong C. Proteomic Analysis of Human Lung Development // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022. Vol. 205, Is. 2. P. 208-218. DOI: 10.1164/rccm.202008-3303OC.
4. Smith L.J., mckay K.O., van Asperen P.P., Selvadurai H., Fitzgerald D.A. Normal Development of the Lung and Premature Birth // *Paediatric Respiratory Reviews*. 2010. Vol. 11, Is. 3. P. 135-142. DOI: 10.1016/j.prrv.2009.12.006.
5. Schittny J.C. Development of the lung // *Cell Tissue Res*. 2017. Vol. 367, Is. 3. P. 427-444. DOI: 10.1007/s00441-016-2545-0.
6. Ahmeda B., Konje J.C. Fetal lung maturity assessment: A historic perspective and Non – invasive assessment using an automatic quantitative ultrasound analysis (a potentially useful clinical tool) // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021. Vol. 258. P. 343-347. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.025.

7. Овчинникова Т.В., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б., Карпова Л.Н. Структура заболеваемости недоношенных детей, рожденных с очень низкой и низкой массой тела // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2018. Т. 97. № 1. С. 162-166.
8. Зернова Н.И., Плешкова Е.М., Туркова Л.И., Кузнецова Т.И. Анемии у недоношенных детей. Смоленский медицинский альманах. 2016. № 4. С. 143-148.
9. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Мониторинг газообмена и оксигенации у детей в критическом состоянии // Тольяттинский медицинский консилиум. 2012. № 5-6. С. 13-20.
10. Фурман Е.Г., Николенко А.В., Кулижников Г.В. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей // Доктор.Ру. 2020. Т. 19. № 10. С. 10-15. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-10-15.