

Г.А.Шишко, С.П.Горетая, И.А.Логинова

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ТИРОИДНАЯ ФУНКЦИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Значимыми проявлениями функциональной неполноценности иммунной и эндокринной систем недоношенных детей являются иммунодефицитное и гипотиреоидное состояние. Высокая частота респираторной патологии, в частности, врожденной пневмонии у этого контингента в значительной мере обусловлена и усугубляется этими состояниями. Установлено позитивное влияние корригирующей тиреоидной терапии на гуморальный иммунный ответ у недоношенных младенцев с врожденной пневмонией, протекающей на фоне гипотироксинемии транзиторного характера.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, транзиторный, неонатальный гипотироз, врожденная пневмония, комплемент, иммуноглобулины, тиреоидная терапия.

Functional underdevelopment of immune and endocrine systems in preterm newborns is reflected in immune deficiency and hypothyroidism. High incidence of respiratory pathology, in particular, congenital pneumonia in these babies is mainly caused and complicated by the mentioned conditions.

The positive effects of correcting thyroid therapy on humoral immune response in preterm babies with congenital pneumonia on the hypothyroid background were registered.

Key words: preterm newborns, transitory hypothyroidism, congenital pneumonia, complement, immunoglobulins, thyroid therapy.

Проблема недонашивания беременности и преждевременного рождения детей до сих пор остается одной из актуальнейших задач перинатологии. По данным отчета о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (Форма №32, утверждена Постановлением Министерства статистики и анализа Республики Беларусь от 14 сентября 2001 г. № 77) в 2002 году в Беларуси родилось недоношенными 3911 детей (4,4 % от всех родившихся живыми). Их заболеваемость составила 1883 ‰, в то время как у доношенных – всего 212,5 ‰. При этом показатель заболеваемости родившихся раньше срока неуклонно растет – с 304,4 ‰ в 1981 до 976,0 ‰ в 2000 и 1883 ‰ – в 2002 г. Это определяет актуальность изучения функции жизненно важных систем недоношенных, в частности, иммунной и эндокринной.

Установлено, что у детей, родившихся раньше срока, может иметь место относительная тиреоидная недостаточность, как преходящее нарушение адаптации гипофизарно-тиреоидной системы в постнатальный период [3, 5], которое и рассматривается как транзиторный неонатальный гипотироз (ТГ). По свидетельству ряда авторов, гормоны щитовидной железы (ЩЖ) являются

универсальными метаболическими стимуляторами системы иммунитета [4, 7]. Высокий процент гнойно-септической заболеваемости недоношенных младенцев обусловлен не только воздействием инфекционно-токсических агентов, как сильнодействующих стрессорных факторов, вызывающих мобилизацию систем неспецифической резистентности организма ребенка, но и снижением самой резистентности, обусловленной гипофункцией ЩЖ. Образуется так называемый порочный круг. Многочисленными исследованиями отмечается снижение уровней Т4 и Т3 у недоношенных детей при СДР, внутриутробном сепсисе, врожденной пневмонии, мекониальной аспирации. До 75 % недоношенных младенцев с гестационным возрастом (ГВ) 28-32 недели, перенесших тяжелую гипоксию в родах или гнойно-септическое состояние в неонатальном периоде, в первые 2 месяца жизни имеют гипотиреоидное состояние [1, 9, 11, 15, 16].

Причем, низкие уровни тиреоидных гормонов коррелируют как с ГВ ребенка, так и со степенью тяжести гнойно-септического процесса [9, 11, 17, 16]. Одним из тяжелых проявлений воспалительного процесса в респираторных отделах ткани легкого, возникающего в раннем неонатальном периоде, является врожденная пневмония.

Иммунно-биологическая реактивность недоношенных детей также характеризуется функциональной неполноценностью, выражающейся в незрелости клеточного и гуморального звеньев иммунитета и неспецифических факторов защиты [2, 10, 8]. При наличии инфекционного агента в результате интоксикации происходит угнетение функциональной активности ЩЖ, что, учитывая ее иммуномодулирующую функцию, приводит к усугублению естественного иммунодефицита недоношенных младенцев [14, 10, 13, 18]. В то же время, сведения о взаимосвязи иммунного и тиреоидного статусов у недоношенных детей, родившихся раньше срока, немногочисленны, малоизученным остается вопрос о влиянии корригирующей гипотиреоидное состояние терапии на параметры гуморального звена иммунитета и течение инфекционно-воспалительных заболеваний, в частности, врожденной пневмонии.

Целью данной работы было определение тиреоидного статуса (уровней общих Т4 и Т3), а также функционального состояния гуморальных факторов защиты – иммуноглобулинов, компонентов комплемента – у недоношенных детей с врожденной пневмонией в динамике неонатального периода и оценка степени влияния корригирующей гипотиреоидное состояние терапии на гуморальный иммунный ответ.

Материалы и методы

Комплексное клиничко-лабораторное исследование проведено у 32 недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, находившихся в отделении выхаживания недоношенных детей № 1 7-й клинической больницы г. Минска. Из числа обследованных младенцев была выделена группа А – 23 ребенка, у которых был диагностирован ТГ, что составило 71,87 % (ГВ – 30,94±0,18 недель) и группа В – 9 детей (28,13 %), чей тиреоидный статус был расценен как нормальный (ГВ – 31,08±0,44 недели). ТГ диагностировался при снижении уровня Т4 ниже 84 нмоль/л и Т3 – ниже 1 нмоль/л [5, 17, 15, 16].

Группе детей с ТГ была проведена корригирующая гипотиреоидное состояние терапия (из 23 младенцев 12 получили курс эутирокса в дозе 2 мкг/кг с 8-х суток жизни в течение 16 дней). Все больные получали традиционное лечение, включающее антибиотикотерапию, инфузионную терапию, симптоматическую посиндромную терапию, эубиотики, препараты неврологической реабилитации, физиотерапевтические мероприятия.

Гормонометрия (уровни общих Т4 и Т3) проведена методом радиоиммунного анализа с помощью наборов реактивов ХОП ИБОХ АН РБ. Исследование системы комплемента в сыворотке крови включало определение общей гемолитической активности (СН50) классического пути активации (КПА) комплемента по методике J.A.Gaither, M.Frank [10]; гемолитической активности компонентов С1-С5 комплемента [6], общей гемолитической активности (ОАА) и активности факторов В и D альтернативного пути активации (АПА) комплемента [6]. Содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов классов А, М, G определяли по G.Manchini et al. (1965).

Биологическим материалом для исследования являлась сыворотка крови из периферических вен. Забор крови проводился на 7-8 и 21-24 сутки жизни детей.

Полученные результаты обрабатывались параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ для медико-биологических исследований «STATGRAPHICS» с расчетом средней арифметической величины (X), средней ошибки средней арифметической величины (Sx), вероятности достоверности сравниваемых величин (p). Для определения достоверности различий использовался метод Стьюдента, Фишера и парный метод Вилкоксона-Уитни.

Результаты и обсуждение

Средний возраст матерей, родивших детей с врожденной пневмонией, составил в группе А – $27,54 \pm 0,18$ лет и в группе В – $27,4 \pm 0,31$ лет. Анамнестические данные этих женщин, а также сведения о наличии у них ante- и интранатальной патологии приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Частота встречаемости ante- и интранатальной патологии у матерей детей с врожденной пневмонией, протекающей на фоне транзиторного гипотироза и при нормальном тироидном статусе

Виды ante- и интранатальной патологии, соматических заболеваний	Матери детей группы А		Матери детей группы В	
	абс. число	%	абс. число	%
Гестазы	7	30,43	–	–
Угроза прерывания беременности в ранние сроки	6	26,08	–	–
Угроза преждевременных родов	5	21,71	–	–
Неинфекционная патология половой сферы	7	30,43	1	11,11
Урогенитальная инфекционно-воспалительная патология	12	52,17	–	–
Заболевания во время беременности (ОРИ, пневмония, ангина)	6	26,08	–	–
Патология ЩЖ (гипотироз вследствие перенесенного тирондита, диффузный токсический зоб I-III степ.)	5	21,71	–	–
Преждевременный разрыв плодных оболочек	12	52,17	2	22,22
Осложнения родов (частичная отслойка плаценты, первичная слабость родовых сил, стремительные роды)	5	21,71	2	22,22
Кесарево сечение	9	39,13	1	11,11
Осложнения предыдущих беременностей (у повторно беременных женщин)	8	44,44	–	–
Аборты в анамнезе	12	52,17	–	–

Как следует из приведенных в табл. 1 данных, все учитываемые виды патологий беременности, инфекционно-воспалительные заболевания урогенитальной сферы, патология ЩЖ, соматические заболевания, а также выявленные осложнения предыдущих беременностей и аборты в анамнезе почти в 100 % случаев зафиксированы у женщин, родивших детей с гипотирозным состоянием.

Тяжесть состояния недоношенных младенцев при рождении оценивали по шкале Апгар. Сведения о степени выраженности асфиксии у недоношенных младенцев с врожденной пневмонией приведены в таблице 2.

Таблица 2. Тяжесть состояния недоношенных младенцев при рождении ($X \pm Sx$)

Группы детей с врожденной пневмонией	Оценка по шкале Апгар (баллы)	
	на 1 мин	на 5 мин
Дети с ТГ (1)	4,83±1,49	5,33±0,24
Дети с эутирозом (2)	5,66±1,08	6,0±0,04
p 1 – 2	< 0,01	< 0,05

Из анализа приведенных в табл. 2 данных следует, что оценка по шкале Апгар была ниже у детей с ТГ, чем у детей с эутирозом как на 1-й, так и на 5-й минутах жизни (соответственно, $p < 0,01$; $p < 0,05$). Вероятно, инфекционные агенты, вызывающие врожденную пневмонию, воздействуя внутриутробно, вызывают угнетение функциональной активности ЦЖ, вследствие чего снижается синтез сурфактанта, ухудшаются показатели внешнего дыхания, возникает гиповентиляция и ацидоз, проявлением чего и является асфиксия при рождении.

Итак, родившиеся в асфиксии составляют группу риска по развитию транзиторного гипотироза, что согласуется с литературными данными [12]. Клинический диагноз врожденной пневмонии был выставлен на основании анамнестических, эпидемиологических, клинических, рентгенологических и лабораторных данных. Бактериологическое обследование (посевы слизи из носоглотки, содержимого бронхов) не имело решающего значения для диагностики данного заболевания, т. к. возбудитель болезни был выделен лишь у 8 детей (*Klebsiella pneumoniae*), что и позволяет предположить в остальных случаях вирусно-бактериальный генез врожденной пневмонии. Все недоношенные изначально были пациентами отделения интенсивной терапии и реанимации. Общее состояние детей было преимущественно очень тяжелым, всем им была присуща дыхательная недостаточность разной степени тяжести, сердечно-сосудистая недостаточность, нарушения функции ЦНС. У двоих детей развился пневмоторакс. В респираторной помощи в различных режимах, включающей метод спонтанного дыхания под положительным давлением (СДППД) и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), нуждались 18 из 23 детей с ТГ (78,26 %) и 4 из 9 младенцев с нормальным тироидным статусом (44,44 %), т. е. дети с ТГ – достоверно чаще ($p < 0,05$). Продолжительность ИВЛ составила для недоношенных группы А $11,15 \pm 3,41$ суток, а для недоношенных группы В – $4,75 \pm 1,49$ суток, т. е. была длительнее у детей с транзиторным гипотирозом ($p < 0,05$).

Результаты исследования показателей тироидной системы, а также комплемента и иммуноглобулинов в сыворотке крови недоношенных с врожденной пневмонией и ТГ, а также на фоне эутироидного состояния представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Уровни тироидных гормонов и иммунологические показатели у недоношенных младенцев с врожденной пневмонией и транзиторным гипотирозом, а также на фоне эутироидного состояния на 7-8 сутки жизни ($X \pm Sx$)

Показатели	Дети с врожденной пневмонией и транзиторным гипотирозом (n = 23)	Дети с врожденной пневмонией на фоне эутириоза (n = 9)
T ₃ (нмоль/л)	0,73±0,060	1,34±0,126 ***
T ₄ (нмоль/л)	65,0±3,83	126,0±9,13 ***
IgA (г/л)	0,32±0,0320	0,61±0,041 *
IgM (г/л)	0,34±0,030	1,10±0,031
IgG (г/л)	8,04±0,065	6,93±0,221
CH ₅₀ (усл. ед)	69,0±11,63	83,9±16,44
C _{1q} (×10 ¹² эф. молекул)	117,3±19,41	104,3±14,17
C ₂ (×10 ¹² эф. молекул)	60,5±5,55	93,4±12,81 **
C ₃ (×10 ¹² эф. молекул)	94,4±14,69	169,8±18,37 **
C ₄ (×10 ¹² эф. молекул)	93,2±14,60	150,5±16,46 **
C ₅ (×10 ¹² эф. молекул)	73,3±17,46	102,9±12,57 **
B (×10 ¹² эф. молекул)	14,9±3,44	7,39±1,142 **
D (×10 ¹² эф. молекул)	11,8±2,06	3,49±0,461 ***
ОАА (×10 ¹² эф. молекул)	5,08±1,230	1,14±0,132 ***

Примечание: Здесь и в следующих таблицах одна звездочка – $p < 0,05$, две звездочки – $p < 0,01$, три звездочки – $p < 0,001$

Из приведенных в табл. 3 данных следует, что на 7-8 сутки жизни у новорожденных младенцев с врожденной пневмонией, протекающей на фоне ТГ и при нормальном тироидном статусе, уровни общих тироидных гормонов принципиально отличались – отмечалось выраженное снижение T₃ и T₄ в группе детей с ТГ по сравнению с теми же показателями у детей с эутириозом ($p < 0,001$). Концентрации IgA, M у детей с ТГ были ниже, чем аналогичные показатели у младенцев с эутириозом (соответственно, $p < 0,05$ и $p < 0,01$). Вероятно, такое снижение концентрации IgA и M у недоношенных младенцев с врожденной пневмонией на фоне ТГ обусловлено иммуносупрессивным воздействием граммотрицательных возбудителей пневмонии на синтез IgA и M. Концентрации IgG обеих групп были на достоверно высоких уровнях, что объясняется активным синтезом IgG под воздействием внутриутробной антигенной стимуляции.

Уровни общей гемолитической активности CH₅₀ в обеих группах были снижены и достоверно не отличались друг от друга. При исследовании компонентов классического пути активации комплемента (КПА) не было выявлено различий между уровнями C_{1q} обеих групп, однако налицо существенное снижение уровней компонентов C₂, C₃, C₄, C₅ в группе детей с ТГ по сравнению с аналогичными показателями в группе детей с эутириозом

статусом ($p < 0,01$). Что касается показателей альтернативного пути активации комплемента (АПА), то значения факторов В и D, а также показателя общей активности ОАА у детей с врожденной пневмонией и ТГ были на весьма высоких уровнях, при этом превышая аналогичные показатели у детей с эутирозом (соответственно, $p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Следует заключить, что в раннем неонатальном периоде у недоношенных с врожденной пневмонией на фоне ТГ по сравнению с аналогичной патологией на фоне эутироза отмечается снижение показателей компонентов КПА и повышенный синтез факторов АПА.

Из 23 детей с врожденной пневмонией и ТГ 12 получили курс корригирующей гипотироидное состояние терапии и 11 – не получили таковой. Сведения о содержании общих тироидных гормонов, комплемента и иммуноглобулинов в сыворотке крови недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и ТГ, получивших и не получивших тироидную терапию, на 7-8 и 23-24 сутки жизни представлены в таблице 4.

Таблица 4. Уровни тироидных гормонов и иммунологические показатели у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и транзиторным гипотирозом, получивших и не получивших корригирующую терапию, на 7-8 и 23-24 сутки жизни ($X \pm Sx$)

Показатели	Дети с врожденной пневмонией и транзиторным гипотирозом			
	получившие коррекцию		не получившие коррекцию	
	на 7-8 сутки жизни (n = 12)	на 23-24 сутки жизни (n = 12)	на 7-8 сутки жизни (n = 11)	на 23-24 сутки жизни (n = 11)
T ₃ (нмоль/л)	0,75±0,070	1,10±0,137 *	0,77±0,051	0,92±0,045
T ₄ (нмоль/л)	63,8±4,55	93,4±5,01 **	76,1±2,78	13,5±2,77
IgA (г/л)	0,34±0,031	0,66±0,022 *	0,49±0,081	0,35±0,040
IgM (г/л)	0,37±0,030	0,55±0,045 *	0,51±0,032	0,59±0,031
IgG (г/л)	8,14±0,137	7,41±0,325	7,04±1,810	8,61±1,544
CH ₅₀ (усл. ед)	64,3±9,35	57,2±5,17	141,4±16,47	83,9±16,44
C _{1q} (×10 ¹² эф. молекул)	112,7±12,41	110,9±8,39	99,4±6,14	96,1±11,54
C ₂ (×10 ¹² эф. молекул)	69,8±6,18	53,4±7,92	113,1±15,44	36,1±3,83 ***
C ₃ (×10 ¹² эф. молекул)	98,4±12,37	77,3±11,87	125,9±18,24	87,6±14,93 **
C ₄ (×10 ¹² эф. молекул)	98,7±18,44	67,5±7,32 *	120,7±16,30	106,2±16,83
C ₅ (×10 ¹² эф. молекул)	82,7±14,37	68,4±7,81	107,4±13,10	66,5±11,71 *
В (×10 ¹² эф. молекул)	14,9±2,95	6,8±1,92 *	5,31±1,014	4,26±0,481
D (×10 ¹² эф. молекул)	10,4±1,74	7,85±2,27	6,16±1,608	7,36±1,217
ОАА (×10 ¹² эф. молекул)	5,49±1,130	2,77±2,230 *	5,56±1,401	8,33±2,087 *

Примечание: Сравнение производилось в каждой из групп у получивших и не получивших корригирующее лечение.

Из приведенных в табл. 4 данных следует, что в группе детей, получивших корригирующую терапию, отмечено достоверное увеличение уровней Т3 и Т4 (соответственно, $p < 0,05$; $p < 0,01$), в то время как у детей без лечения этого не произошло, и показатели общих тироидных гормонов лишь достигли субнормальных уровней.

Концентрации IgA и М у получивших лечение достоверно увеличились ($p < 0,05$), а у детей без лечения не изменились в динамике. В течение неонатального периода у младенцев обеих групп не было выявлено существенных изменений IgG, показателя общей гемолитической активности СН50 и компонента С1q. После корригирующей терапии зафиксировано снижение компонента С4 ($p < 0,05$), а также фактора В и показателя общей активности ОАА ($p < 0,05$). Значения компонентов С2, С3, С5 до и после коррекции оставались на низких уровнях и не имели достоверных различий.

Согласно литературным данным, с компонентом С4 связана активация противовирусного иммунитета [7]. Понижение уровня компонента С4 при врожденной пневмонии недоношенных, генез которой, как правило, вирусно-бактериальный, свидетельствует об активном расходе этого компонента на фоне массивной вирусной атаки. Появление отрицательной корреляционной взаимосвязи между Т3 и С4 в этой группе детей подтверждает данный факт. Тироидная терапия, воздействуя на компонент С4, опосредованно приводит к инициации АПА. У детей, не получивших корригирующей терапии, показатели компонентов С2, С3, С5 КПА на 23-24 сутки жизни достоверно снижались (соответственно, $p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,05$). Значения всех компонентов КПА к концу неонатального периода были на весьма низких уровнях, что свидетельствует о снижении активности функционирования этого пути у недоношенных с врожденной пневмонией при некорригированном транзиторном гипотирозе. Уровни факторов В и D АПА у детей этой группы на 7-8 сутки жизни не имели существенных различий с аналогичными показателями в динамике, а показатель ОАА к 23-24 суткам достоверно увеличивался ($p < 0,05$).

Таким образом, у недоношенных младенцев с врожденной пневмонией при некорригированном ТГ (в отличие от корригированного) быстро истощался классический и слабо активировался альтернативный путь активации комплемента.

Выводы

1. Недоношенные новорожденные, чьи матери имеют патологию беременности, приводящую к хронической гипоксии плода и создающую условия для внутриутробного инфицирования, составляют одну из групп риска по развитию транзиторного гипотироза.
2. Тироидный статус родившихся в асфиксии недоношенных младенцев, чья оценка по шкале Апгар на 1 и 5-й минутах ниже 5/6 баллов, подлежит обязательному контролю.

3. Транзиторный неонатальный гипотироз, частота которого у недоношенных с врожденной пневмонией, составляет свыше 70 %, усугубляет присущее им иммунодефицитное состояние.
4. Корректирующая гипотироидное состояние терапия не только способствует нормализации пониженной функции ЩЖ при врожденной пневмонии, но и, воздействуя на компонент С4, опосредованно приводит к инициации альтернативного пути активации комплемента.
5. Отсутствие коррекции при неонатальной гипотироксинемии у недоношенных с врожденной пневмонией неблагоприятно: уровни тироидных гормонов достигают лишь субнормальных значений; изменения в гуморальном звене выражаются в дальнейшем истощении классического при слабой активации альтернативного пути активации комплемента.

Литература

1. Балаболкин М.И., Селищева Р.Ф., Петрук С.Н. Тиреоидная функция у новорожденных с низкой массой тела // Педиатрия. – 1988, № 2. – с. 14-22.
2. Воробьева В.А, Шиленок И.Г. Прогнозирование и лечение гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей // Педиатрия. – 1990, № 10. – с. 45-50.
3. Зубович В.К, Гормональные влияния на организм новорожденного. – Минск, 1989. – 158 с.
4. Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология. – Л.: Медицина, 1986. – 312 с.
5. Коваленко Т.В. Неонатальный транзиторный гипотироз: прогноз для здоровья и развития детей // Проблемы эндокринологии. – 2001. – т. 47, № 6. – с. 23-27.
6. Козлов Л.В., Соляков Л.С. Возможность участия зимогенных форм факторов В и D в активации альтернативного пути активации комплемента человека // Биоорган. химия. – 1982. – т. 8, № 3. – с. 342-348.
7. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1996. – 384 с.
8. Тропова Т.Е. Реактивность иммунной системы при гнойно-септической инфекции у новорожденных // Вопр. охраны материнства и детства. – 1989, № 6. – с. 26-29.
9. Correlates of low thyroxine values at newborn screening among infants born before 32 weeks gestation / M.L.Reuss, N.Paneth, J.M.Lorenz // Early Hum. Dev. J. – 1997. – V. 20, № 2. – p. 223-233.
10. de Bond E.S., Martens A., van Raar et al. // *Pediatr. Res.* – 1993. – vol. 33, № 4. – p. 380-383.
11. Increased mortality in neonates with low thyroxine values / T.D.Marsh, D.Freeman, R.E.McKeown et al. // *J. Perinatol.* – 1993. – V. 13, № 3. – p. 201-204.
12. Investigation of the relationship between low Apgar scores and early neonatal thyroid function / E.Zak, M.Akin, Z.Akturk et al. // *Pediatr. Int.* – 2000. – V. 42, № 5 – p. 514-516.

13. Delange F. Iodine nutrition and neonatal hypothyroidism // Rev. Med. Brux. – 1994. – V. 15, № 6. – p. 359-365.
14. Frank M.M., Fries L.F. The role of complement in defence against bacterial disease // Baillieres Clin. Immunol. Allergy. – 1988. – V. 2, № 2. – p. 335-361.
15. Fisher D.A. Thyroid function in premature infants. // Clin. Perinatol. – 1998. – V. 25, № 4. – p. 999-1014.
16. L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects / C.Vapholo, P.Aerssens, G.Naulaers et al. // Pediatr. Res. – 1997. – V. 42, № 1. – p. 87-92.
17. Transient hypothyroxinaemia associated with developmental delay in very preterm infants / W.J.Meijer, S.P.Verloove-Vanhorick, R.Brand et al. // Arch. Dis. Child. – 1992. – V. 67, № 7. – p. 944-947.
18. Verboove-Vanhorick S.P. Low birth-weight infants // Social Paediatrics edited by B.Lindstrom. N.Spenier, Oxford University Press, 1995. – p. 380-393.