

Crivceansaia Larisa, Rusu Liuba
IMPACTUL CORIOAMNIONITEI ASUPRA NOU-NĂSCUTULUI PREMATUR

IMSP Institutul Mamei și Copilului
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

SUMMARY

THE IMPACT OF CHORIOAMNIONITIS ON THE PREMATURE NEWBORN

The premature baby may be affected intrauterine by various agents including viruses, protozoa, virulent pathogens (Streptococcus group B, Escherichia coli), but most often the fetus is exposed to the action of the chorioamnionitis, which is partly associated with premature birth. The study is based on 279 newborns with gestation age ≤ 34 weeks, born in IMSP IMC, in 2017. Newborns were divided into two subgroups depending on the presence or absence of histological chorioamnionitis. 1st – 87 premature with histological chorioamnionitis and 2nd – 192 premature without histological chorioamnionitis. In this descriptive, comparative study, were appreciated the optimal time for resolving the birth. There were assessed appropriate maternal risk factors that enhance the harmful effect of the chorioamnionitis on the fetus. This study has a practical and theoretical interest in the way to optimize diagnostic methods and to choose right time for preventing premature birth.

REZUMAT

Fătul prematur poate fi afectat intrauterin de diferiți agenți : viruși, protozoare, agenți patogeni virulenți (Streptococul grupei B, Escherichia coli), dar cel mai frecvent fătul este expus acțiunii corioamnionitei, care parțial este asociat cu nașterea prematură [2]. Studiul este efectuat pe un număr de 279 nou-născuți cu termenul de gestație ≤ 34 săptămâni de gestație, născuți la IMSP IMC, în anul 2017. Nou-născuții au fost divizați în 2 subgrupuri în dependență de prezența sau lipsa corioamnionitei la examenul histologic al placentei. Primul lot a inclus 87 nou-născuți cu rezultat pozitiv pentru corioamnionita histologică și lotul 2 – fără corioamnionită. În urma acestui studiu descriptiv, comparativ au fost apreciate termenul de gestație la care sarcinile cu corioamnionită necesită a fi finalizate. Au fost apreciați factorii de risc materni asociați ce potențază efectul nociv al infecției corioamniotice asupra fătului. Acest studiu prezintă interes practic și teoretic în vederea optimizării metodelor de diagnostic și alegerea timpului optim pentru inițierea măsurilor de profilaxie a nașterii premature.

Este acceptat unanim că nașterile premature (pînă la 30 s.g.), de regulă sunt cauzate de corioamnionită [1]. Întrucît în cele mai multe cazuri finalizarea nașterii premature este cauzată de corioamnionită, se poate de prezis că corioamnionita va avea caracter recidivant. Goldenberg și coautorii [2], care au studiat detaliat corioamnionitele, au ajuns la concluzia că este posibil ca femeile care înainte de sarcină au avut endometrită, pe parcursul sarcinii au evoluat într-o formă cronică, latentă de corioamnionită. Microorganismele cel mai frecvent asociate cu corioamnionita sunt în cea mai mare parte flora vaginală simbiotică sau microorganismele condițional patogene, ca de exemplu *Ureaplasma urealyticum* și *Mycoplasma hominis*. Există ipoteza că aceste microorganisme pătrund în țesutul uterului pe cale ascendentă din colul uterin și cauzează o infecție latentă cu tablou clinic deficitar [3]. Metoda de polimerizare în lanț (PCR) a *Ureoplasma* spp. din lichidul amniotic, permite de presupus că colonizarea nu are loc nici pînă la in-

fecția produsului de concepție, nici pînă la nașterea prematură [4].

Corioamniionul este un țesut ce comunică cu produsul de concepție și lichidul amniotic ce îl înconjoară, este în contact direct cu intestinalele și pulmonii fetalii. Astfel, dacă există semne histologice de corioamnionită sau lichidul amniotic conține marker proinflamatori, fătul este expus infecției. Necătuind la diferențele dintre corioamnionita manifestă clinic, corioamnionita histologică și corioamnionita diagnosticată în baza schimbărilor în lichidul amniotic, nu este încă clar impactul clinic al corioamnionitei asupra fătului.

Aceasta dilemă este rezolvată în Diagraa lui Ven, figura 1. Corioamnionita clinic nu corelează semnificativ cu corioamnionita histologică, iar infecția în lichidul amniotic nu întodeauna ne vorbește 1.5% despre corioamnionită asociată cu nașterea prematură.

Hitti și coautorii (19) au anunțat că valorile mari ale ale TNF- α în lichidul amniotic pot fi un factor de

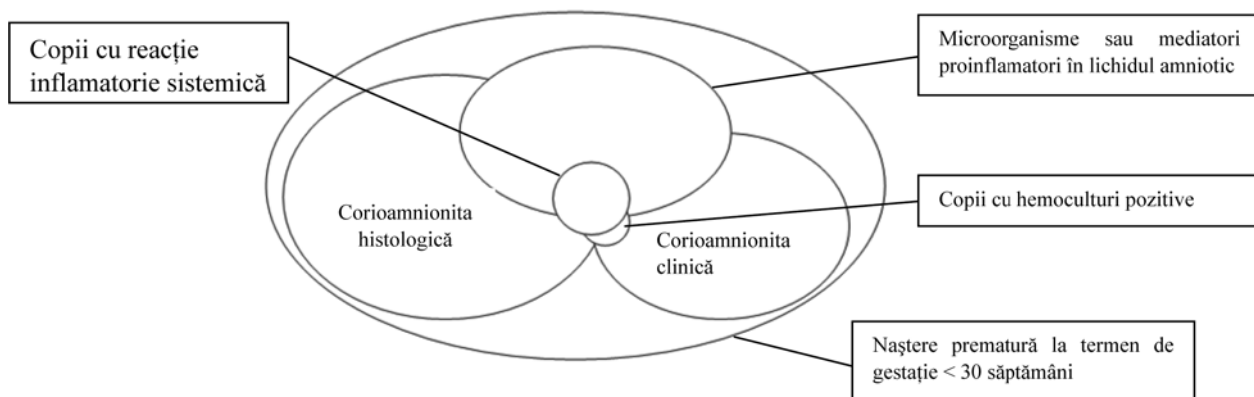


Fig. 1. Diagrama Lui Ven

prognostic pentru aflarea la ventilație mecanică, din cauza leziunilor pulmonare cauzat de corioamnionită.

În datele literaturii s-a găsit că corioamnionita poate avea atât rezultat pozitiv (o frecvență mai redusă a DBP), cât și rezultate mai puțin bune (apariția mai precoce a insuficienței respiratorii și DBP, infecție și deces).

În figura 2 este demonstrat rezultatul în cazul corioamnionitei acute și corioamnionitei cronice fără

manifestări clinice. Corioamnionita acută cauzată de microorganisme virulente, probabil, duc la afectarea pulmonară gravă și deces. Corioamnionita cronică, din contra, poate îmbunătăți starea pulmonară în direcția stimulării maturării pulmonare. DBP se poate dezvolta dacă procesul infecțios în pulmoni este intensificat de acțiunea oxigenului, ventilației mecanice sau sepsis postnatal.

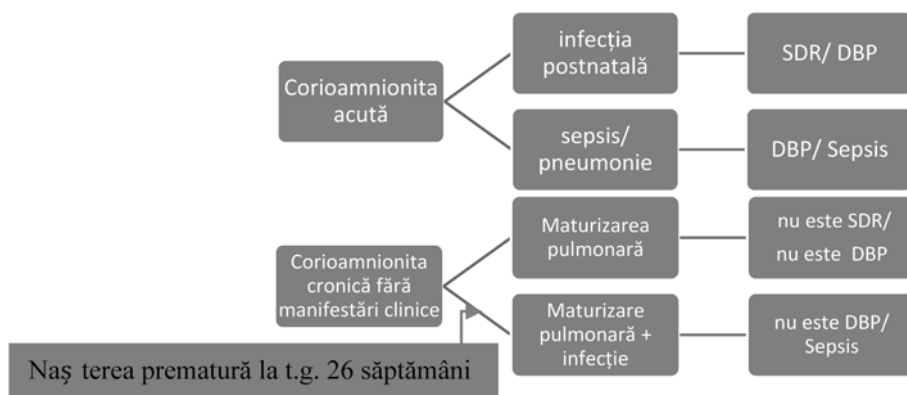


Fig. 2. Rezultatele posibile în caz de corioamnionită acută și cronică

În figura 3 este demonstrat intervalul de timp după acțiunea corioamnionitei și alți factori care sunt implicați în dezvoltarea DBP. Examinările clinice care arată o corelație între corioamnionită și DBP, insistă pe ideea că corioamnionita poate sever influența afec-

tarea pulmonară, ceea ce duce la dezvoltarea DBP. Aceste asocieri clinice nu oferă suficientă informație despre mecanismele etiopatogenetice ce dezvoltă SDR și DBP.

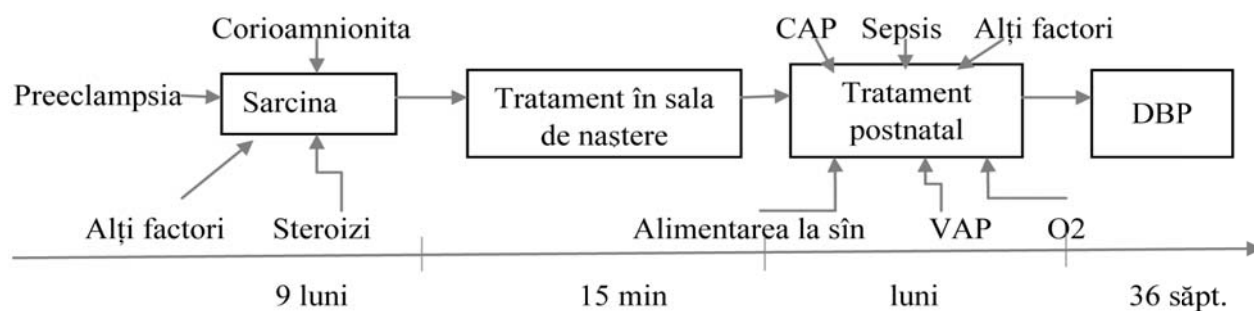


Fig. 3. Intervalul de timp după acțiunea corioamnionitei și alți factori care sunt implicați în dezvoltarea DBP.

În literatura de specialitate este actuală problema aflării termenului de gestație la care plămânii fătului pot reacționa la infecție. Întrebarea este despre cât de precoce factorii proinflamatori pot influența asupra dezvoltării pulmonare (maturizarea pulmonară)[5,6].

Se presupune că administrarea antenatală cu corticosteroizi are influența asupra modificărilor pulmonare cauzate de corioamnionită.

Această problemă prezintă importanță clinică, întrucât mai mult de 80% din gravide care sunt expuse riscului de naștere prematură pînă la 30 s.g., primesc cura antenatală cu corticosteroizi și la majoritatea nu va fi stabilit diagnosticul de corioamnionită [2]. Corioamnionita stabilită histologic deasemenea se întâlnește la majoritatea gravidelor cu ruperea prematură a pungii amniotice. Deși ruperea prematură a pungii amniotice nu este un marker categoric al corioamnionitei, la momentul actual se recomandă de inițiat corticoterapia antenatală, întrucât aceasta reduce incidența SDR și DBP [7]. În studii clinice bazate pe administrarea antenatală a corticosteroizilor s-au obținut rezultate pozitive în privința nașterilor premature, care, după cum s-a demonstrat au fost cauzate de corioamnionita stabilită la examenul histologic [8]. Lipsesc date clinice concrete despre acțiunea corticosteroizilor asupra corioamnionitei, dar este stabilit că corticosteroizii pot inhiba procesul infecțios (potențial efect pozitiv), sau pot crește riscul progresării procesului infecțios (potențial risc).

Reacția inflamatorie antenatală în pulmoni ca rezultat al corioamnionitei poate rezulta în subdezvoltarea structurilor anatomice pulmonare și împiedica dezvoltarea microcirculației [9,10]. Această acțiune intrauterină deasemenea inițiază un proces inflamator care se poate menține la nivelul pulmonilor fetalii timp de câteva săptămâni și cauza maturizarea monocitelor pînă la macrofage, generînd un grup de celule cu potențial inflamatoriu înalt [11].

În timpul rezolvării sarcinii premature pulmonii nou-născutului sunt expuși oxigenului și expansiunii pulmonare în rezultatul ventilației. Ventilația mecanică și posibil și ventilația normală a pulmonilor nou-născutului prematur, va iniția în ei un proces infecțios. Procesul infecțios evoluează dacă nou-născutul este plasat la ventilație mecanică cu volume respiratorii mari, sau fără presiune pozitivă la sfîrșitul expirului. Tratamentul cu surfactant protejează plămânii nou-născutului prematur.

La momentul actual nu este bine cunoscut mecanismul patogenetic de la corioamnionită pînă la dezvoltarea DBP, probabil din motiv că acest proces este unul foarte complex. Choi și coautorii săi [15] au efectuat un studiu pentru a stabili relația dintre DBP și corioamnionita histologică. Copiii la care DBP s-a dezvoltat după SDR, în 30% de cazuri au avut corioamnionită stabilită histologic, în timp ce la copiii care s-a stabilit DBP fără SDR, incidența corioamnionitei

stabilită histologic era de 71%. Cazurile mai severe de corioamnionită, asociate cu infecție sistemică, poate crește severitatea SDR și reduce efectivitatea tratamentului cu surfactant. Și viceversa, corioamnionita mai puțin severă, care favorizează maturarea pulmonară și nu cauzează SDR, poate fi cauza agravării infecției la necesitatea aplicării postnatale a unor manevre așa ca ventilația mecanică, administrarea oxigenului sau infecție nozocomială. Influența infecției antenatale ca inductorii și/sau modulatorii reacției inflamatorii congenitale după nașterea prematură rămâne practic nestudiată [15].

Rezultate și discuții

În rezultatul studiului efectuat pe copiii născuți la IMSP IMC în anul 2017, cu termenul de gestație mai mic de 34 s.g. am observat o incidență de 31% a nou-născuților care intrauterin au fost afectați de corioamnionită, confirmată prin examenul histologic al placentei (Tabelul 1). La examenul histologic al placentei în 69% de cazuri de nou-născuți cu termen de gestație ≤ 34 s.g. nu au fost determinate modificări de tip inflamator ale structurilor corioamniotice.

Tabelul 1.

Incidența corioamnionitei stabilite histologic în grupul de studiu.

	Nr. copii	%
Total copii ≤ 34 s.g.	279	100%
Cu corioamnionită histologic (Lotul 1)	87	31%
Fără corioamnionită (Lotul 2)	192	69%

În cadrul acestui studiu ne-am propus să determinăm vârsta de gestație a nou-născuților prematuri, la care mai frecvent nașterea prematură este influențată de corioamnionita histologică. Ca urmare, rezultatele obținute arată că din totalul de 87 nou-născuți ≤ 34 s.g. care au avut confirmat histologic diagnosticul de corioamnionită, cei mai mulți - 25.3% au fost născuți la termenul de gestație de 31-32 s.g., urmat de 29-30 s.g. - 24.1%, 27-28 și 33-34 s.g. - câte 19.5%, iar nou-născuții mai mici de 27 s.g. au fost mai puțin de 8%. În același timp, în lotul nou-născuților care nu au avut semne histologice de corioamnionită, numărul de nou-născuți crește direct proporțional cu termenul de gestație. Astfel la t.g. 33-34 s.g s-au născut 41.1% nou-născuți, la 31-32 s.g. - 32.8%, la 29-30s.g. - 16.7%, la 27-28 s.g. - 7.8%, iar nou-născuți mai mici de 27 s.g au fost mai puțin de 2% (comparativ cu 8% în lotul 1).

Greutatea la naștere este un indicator fidel al suferinței intrauterine a fătului. În acest studiu am analizat comparativ masa la naștere a nou-născuților prematuri ≤ 34 s.g., în dependență de prezența/lipsa afectării histologice a structurilor corioamniotice. Astfel observăm, din tabelul 3, că nou-născuții cu corioamnionită histologic au avut majoritatea (41.4%) 1000-1500g, 29.9% - 1500-1999g, 2000-2500g - 11.5%, 751-1000

g – 9.2%, și 501-750g – 8.0%. În grupul nou-născuților care nu au avut corioamnionită histologic 34.4% au avut masa la naștere 1500-1999g, 29.2% – 2000-2500g, 27.6% – 1000-1500g, 6.3% – 751-1000g, 2.6% – 501-750g. Ca urmare incidența maximă a greutății la naștere în lotul 1 este de 1000-1500g, comparativ cu lotul 2 – 1500-1999g. De menționat faptul că la nou-născuții prematuri pînă la 34 s.g., în cazul corioamnionitei mai mult de 50% din nou-născuții au masa la naștere ≤1500g, în timp ce nou-născuții fără corioamnionită >1500g.

Tabelul 2.

Repartizarea nou-născuților după termenul de gestație în loturile de studiu (p<0.05).

	Lot 1		Lot 2		Total
24-25 s.g.	3	3.4%	0	0%	3
26-27 s.g.	7	8.0%	3	1.6%	10
27-28 s.g.	17	19.5%	15	7.8%	32
29-30 s.g.	21	24.1%	32	16.7%	53
31-32 s.g.	22	25.3%	63	32.8%	85
33-34 s.g.	17	19.5%	79	41.1%	96
Total	87	100%	192	100%	279

Tabelul 3.

Repartizarea nou-născuților după greutatea la naștere în loturile de studiu.

	Lot 1		Lot 2		Total	P
501-750 gr	7	8.0%	5	2.6%	12	
751-1000 gr	8	9.2%	12	6.3%	20	
1000-1500 gr	36	41.4%	53	27.6%	89	<0.01
1500-1999 gr	26	29.9%	66	34.4%	92	<0.05
2000-2500 gr	10	11.5%	56	29.2%	66	<0.05
Total	87	100%	192	100%	279	

Sănătatea mamei este un factor care determină dezvoltarea armonioasă intrauterină a fătului. Patologia maternă influențează negativ creșterea și dezvoltarea intrauterină. În acest studiu ne-am propus să scoatem în evidență patologia somatică maternă, care împreună cu corioamnionita contribuie la declanșarea nașterilor premature. În tabelul 4 sunt relatate potențialele patologii materne, care cu/în lipsa corioamnionitei determină inițierea prematură a activității de naștere. Se poate de observat că un număr mare de nozologii materne se găsesc anume în lotul 1, unde a fost stabilită histologic corioamnionita. Aici găsim cu o pondere mai mare: apele fetale murdare (59.8% lot 1 vs 42.7% lot 2, p<0.05), pielonefrita (50.6% lot 1 vs 39.4% lot 2, p<0.05), gușa toxică (37.9% lot 1 vs 18.8% lot 2), RPPA (23.0% lot 1 vs 15.1% lot 2), boala variceală (12.6% lot 1 vs 9.9% , p<0.05), hepatopatie (11.5% lot 1 vs 2.6% lot 2), epilepsie (9.2% lot 1 vs 3.6% lot 2), anemia (8.0% lot 1 vs 4.2%), decolare de placenta (8.0% lot 1 vs 3.1% în lot 2), prezentație patologică (8.0% lot 1 vs 6.2 lot 2, p<0.05), polihidramnios

(6.9% lot 1 vs 6.3%, p<0.05), IVF (4.6% lot 1 vs 3.6% lot 2), sepsis (3.44% lot 1 vs 1.0% lot 2, p<0.05), infecția herpetică (3.44% lot 1 vs 2.1% , p<0.05), Colpita (2.3% lot 1 vs 1.0% lot 2), *Mycoplasma* (2.3% lot 1 vs 2.1% lot 2), hipoxia fătului (2.3% lot 1 vs 2.1% în lot 2), aplicarea ventuzei (2.3% lot 1 vs 2.6% în lot 2), febra în naștere (1.1% lot 1 vs 0% lot 2, p<0.05), vaginita candidozică (1.1% lot 1 vs 0.5% lot 2). Pe de altă parte în lotul nou-născuților care nu au avut corioamnionită mai frecvent întâlnim: IIU (26.6% lot 2 vs 24.1% lot 1, p<0.05), operație cezariană (25% în lot 2 vs 16.1%, p<0.05), preeclampsie (10.9% în lot 2 vs 10.3% în lot 1, <0.05), circulară de cordon ombilical în jurul gâtului (10.4% în lot 2 vs 5.75 în lot 1, p<0.05), sarcina multiplă (9.4% în lot 2 vs 5.7% în lot 1), sterilitate (7.8% lot 2 vs 4.6% lot 1), RDIU (4.7% în lot 2 vs 4.6% în lot 1), oligoamnios (3.6% lot 2 vs 2.3% lot 1 p<0.05), DZ (3.1% lot 2 vs 1.1% lot 1), placenta praevia (2.1% în lot 2 vs 0% în lot 1, <0.05), rezus negativ (3.1% în lot 2 vs 1.1% în lot 1).

Tabelul 4.

Patologia maternă în loturile studiate

	Lotul 1 87nn		Lotul 2 192nn		P	Total 279nn	
Sepsis	3	3.44%	2	1.0%	<0.05	5	1.8%
IIU	21	24.1%	51	26.6%	<0.05	72	25.8%
Candida vaginală	1	1.1%	1	0.5%		2	0.7%
Sterilitate	4	4.6%	15	7.8%		19	6.8%
<i>Mycoplasma</i>	2	2.3%	4	2.1%		6	2.2%
Herpes	3	3.44%	1	0.5%	<0.05	4	1.4%
Polihidroamnios	6	6.9%	12	6.3%	<0.05	18	6.5%

Oligoamnios	2	2.3%	7	3.6%	<0.05	9	3.2%
RPPA	20	23.0%	29	15.1%		49	17.6%
Pielonefrită	44	50.6%	76	39.4%	<0.05	120	43.0%
AF murdare	52	59.8%	82	42.7%	<0.05	134	48.0%
Colpită	2	2.3%	2	1.0%		4	1.4%
Febra în naștere	1	1.1%	0	0%	<0.05	1	0.4%
Boala variceală	11	12.6%	19	9.9%	<0.05	30	10.8%
Anemia	7	8.0%	8	4.2%		15	5.4%
DZ	1	1.1%	6	3.1%	<0.05	7	2.5%
Decolare de placenta	7	8.0%	6	3.1%		13	4.7%
Sarcina multiplă	5	5.7%	18	9.4%	<0.05	23	8.2%
IVF	4	4.6%	7	3.6%		11	3.9%
Epilepsie	8	9.2%	7	3.6%		15	5.4%
Placenta praevia	0	0	4	2.1%	<0.05	4	1.4%
Hepatopatie	10	11.5%	5	2.6%		15	5.4%
Preeclampsie	9	10.3%	21	10.9%	<0.05	30	10.8%
Rezus factor negativ	1	1.1%	6	3.1%		7	2.5%
Gușa toxică	33	37.9%	36	18.8%		69	24.7%
Circulară de cordon ombilical	5	5.7%	20	10.4%	<0.05	25	9.0%
Operație cezariană	14	16.1%	48	25%	<0.05	62	22.2%
RDIU	4	4.6%	9	4.7%		13	4.7%
Hipoxia fătului	2	2.3%	4	2.1%		6	2.2%
Prezentare patologică	7	8.0%	12	6.2%	<0.05	19	6.8%
Ventuză	2	2.3%	3	1.6%		5	1.8%
Neexaminată	1	1.1%	1	0.5%		2	0.7%
Altele	4		13			17	

Anamneza agravată a mamei determină agravarea stării copilului prin lezarea mecanismelor imature de protecție a nou-născuților prematuri pînă la 34 s.g. În tabelul 5 putem observa că timpul mediu de aflare în secția RTI nou-născuți este de 7.12 zile vs 5.66 zile la nou-născuții care nu manifestă corioamnionită. Această observație ne permite să credem că corioamnionita stabilită histologic, în asociere cu alte comorbidități materne, declanșează căi patologice foarte complexe și contribuie semnificativ ($p=0.02$) la înrăutățirea stării postnatale a nou-născutului.

Tabelul 5.

Timpul de aflare a nou-născuților în secție, în dependență de lotul de studiu

	Lot 1	Lot 2
<1 zi	1	0
1-2 zile	9	35
3-7 zile	48	122
7-14 zile	24	28
>14 zile	5	7
Media($p=0.02$)	7.12 zile	5.66 zile

Dinamica negativă al nou-născuților prematuri este exprimată prin deces la diferită durată de viață. Astfel s-a constatat că din totalul nou-născuților pre-

maturi mai mici de 34 săptămîni de gestație, 15 copii (5.4%) au decedat. Din acestia 12 copii au fost cu corioamnionită stabilită histologic și 3 fără. Rata acestor onstituie 13.8% în lotul 1 și respectiv 1.5% în lotul 2 – Tabelul 6.

Tabelul 6.

Rata de deces a nou-născuților în loturile de studiu

	Lotul 1 87		Lotul 2 192		Total 279	P
< 24h	4	4.6%	1	0.5%	5	=0.05
2-3 zile	3	3.4%	2	1.0%	5	<0.05
4-6 zile	4	4.6%	0		4	<0.05
>7 zile	1	1.1%	0		1	
Total	12	13.8%	3	1.5%	15	

În urma acestui studiu putem contura câteva idei
1) Corioamnionita stabilită histologic este o patologie care afectează aproximativ 1/3 din nou-născuții prematuri cu t.g. ≤ 34 s.g.

2) În cazul corioamnionitei, termenul de gestație la care cel mai frecvent sarcinile necesită a fi finite este mai mic decît în lipsa corioamnionitei, ca urmare nou-născuții care sunt afectați de corioamnionită au tendința de a avea masa mai mică la naștere, decît cei

care nu au fost afectați de corioamnionită, însă prezintă un procent mai mic de RDIU.

3) Patologiile materne asociate cu corioamnionita sunt apele fetale murdare – 59.8%, Pielonefrită – 50.6%, RPPA – 23.0%, gușa toxică – 37.9%, IIU – 24.1%, operația cezariană – 16.1%. Ultimile 2 criterii deși se întâlnesc foarte frecvent la nou-născuții din lotul 1, au o pondere ușor mai mare pentru nou-născuții din lotul 2 - 26.6% și respectiv 25% (<0.05).

4) Durata de aflare în secția RTI nou-născuți depinde de starea copilului și este semnificativ mai mare la nou-născuții din lotul 1 ($p=0.02$).

5) Decesul nou-născuților se întâlnește cu o rată mai mare în lotul nou-născuților cu corioamnionită histologică (13.8% vs 1.5%)

Concluzie: În urma acestui studiu descriptiv, comparativ au fost apreciate termenul de gestație la care sarcinile cu corioamnionită necesită a fi finalizate. Au fost apreciați factorii de risc materni asociați ce potențează efectul nociv al infecției corioamniotice asupra fătului și rata de deces a copiilor cu corioamnionită. Acest studiu prezintă interes practic și teoretic în vederea optimizării metodelor de diagnostic și alegerea timpului optim pentru inițierea măsurilor de profilaxie a nașterii premature.

Bibliografie:

1. Lahra, M. M., & Jeffery, H. E. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 190:2004; 147-151.

2. Goldenberg, R. L., Hauth, J. C., & Andrews, W. W. (2000). Intrauterine infection and preterm delivery. *The New England Journal of Medicine*, 342, 1500–1507.

3. Romero, R., Espinoza, J., Chaiworapongsa, T., & Kalache, K. (2002). Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Seminars in Neonatology*. 7:2002; 259-274.

4. Gerber, S., Vial, Y., Hohlfeld, P., & Witkin, S. S. (2003). Detection of *Ureaplasma urealyticum* in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *The Journal of Infectious Diseases*, 187(3), 518–521.

5. Moss, T. J. M., Nitsos, I., Ikegami, M., Jobe, A. H., & Newnham, J. P. (2005). Experimental intrauterine *Ureaplasma* infection in sheep. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (Vol. 192, pp. 1179–1186).

6. Moss, T. J. M., Newnham, J. P., Willett, K. E.,

Kramer, B. W., Jobe, A. H., & Ikegami, M. (2002). Early gestational intra-amniotic endotoxin: Lung function, surfactant, and morphometry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(6), 805–811.

7. Harding, J. E., Pang, J. M., Knight, D. B., & Liggins, G. C. (2001). Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 184(2), 131–139.

8. Elimian, A., Verma, U., Beneck, D., Cipriano, R., Visintainer, P., & Tejani, N. (2000). Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstetrics and Gynecology*, 96(3), 333–336.

9. Kallapur, S. G., Bachurski, C. J., Le Cras, T. D., Joshi, S. N., Ikegami, M., & Jobe, A. H. (2004). Vascular changes after intra-amniotic endotoxin in preterm lamb lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 287(6), L1178-85.

10. Jobe, A. H., Newnham, J. P., Willett, K. E., Moss, T. J., Gore Ervin, M., Padbury, J. F., ... Ikegami, M. (2000). Endotoxin-induced lung maturation in preterm lambs is not mediated by cortisol. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(5), 1656–1661.

11. Kallapur, S. G., Nitsos, I., Moss, T. J. M., Kramer, B. W., Newnham, J. P., Ikegami, M., & Jobe, A. H. (2005). Chronic endotoxin exposure does not cause sustained structural abnormalities in the fetal sheep lungs. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 288(5), L966–L974.

12. Jobe, A. H. (2006). The New BPD. *NeoReviews*, 7(10), e531–e545.

13. Wada, K., Jobe, A. H., & Ikegami, M. (1997). Tidal volume effects on surfactant treatment responses with the initiation of ventilation in preterm lambs. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 83(4), 1054–1061.

14. Naik, A. S., Kallapur, S. G., Bachurski, C. J., Jobe, A. H., Michna, J., Kramer, B. W., & Ikegami, M. (2001). Effects of ventilation with different positive end-expiratory pressures on cytokine expression in the preterm lamb lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164(3), 494–498.

15. Choi, C. W., Kim, B. Il, Koh, Y. Y., Choi, J.-H., & Choi, J. Y. (2005). Clinical characteristics of chronic lung disease without preceding respiratory distress syndrome in preterm infants. *Pediatrics International : Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 47(1), 72–79.