

## Features of cytokines production in prematurely born infants with community-acquired pneumonia

\*N. I. Tokarchuk, L. M. Bulat, V. S. Oleynik

Department of Pediatrics No 1, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

\*Corresponding author: nadia\_tokarchuk@mail.ru. Manuscript received October 12, 2013; accepted December 03, 2013

### Abstract

There are not enough data about the features of inflammatory reactions development in premature children in the first year of life with different infectious diseases including pneumonia. The aim of the study is to determine clinical and diagnostic importance of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-10 levels in blood serum to estimate the level of severity of pneumonia in children in the first year of life who were born with a very low body weight. We have examined 85 premature infants from 1 month old to one year old. The first group consisted of conditionally healthy premature infants (n = 22), the second group – of premature infants with clinical signs of community-acquired pneumonia (n = 63). The examination included the definition of the levels of populations and subpopulations of immunocompetent cells (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+) and interleukin-1 $\beta$  and interleukin-10 in serum. The research showed the domination of a respiratory syndrome, the symptoms of respiratory insufficiency of the II and III stages, the intoxication signs without the temperature reaction in the clinical picture of community-acquired pneumonia of the majority of one-year-old children born with a very low body weight. Community-acquired pneumonia is characterized by a significant decreasing of the most functionally active CD3+, CD4+ and CD22+ lymphocytes in premature infants of the first year of life. The low levels of IL-1 $\beta$  ( $19.40 \pm 2.42$  pg/ml) and IL-10 ( $23.30 \pm 1.56$  pg/ml) in infants with community-acquired pneumonia confirm the immaturity of the immune system of children with a very low body weight. The diagnostic data of the significance of interleukins-1 $\beta$  and 10 levels in children of the first year of life with community-acquired pneumonia born with a very low weight have been received.

**Key words:** interleukins, community-acquired pneumonia, children.

## Особенности продукции цитокинов при внегоспитальной пневмонии у недоношенных детей на первом году жизни

### Актуальность

В структуре острых неспецифических заболеваний органов дыхания у детей первого года жизни особого

внимания заслуживает внегоспитальная пневмония [1, 2]. В настоящее время доказана ведущая роль провоспалительных цитокинов и их баланса с антагонистами

в выраженности и направленности системной воспалительной реакции. Известно, что состав и соотношение уровня отдельных цитокинов являются одним из ключевых факторов, определяющих развитие, регуляцию и течение воспалительной реакции [3, 4]. Клиническая картина и особенности течения внегоспитальной пневмонии напрямую зависят от уровней продукции про- и противовоспалительных цитокинов и их влияния на иммунорегуляторные и эффекторные иммунные механизмы [1, 3].

Основным медиатором воспалительных реакций является интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ). Это многофункциональный цитокин с широким спектром действия, он играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, один из первых включается в ответную защитную реакцию организма при воздействии патогенных факторов. Основными продуцентами ИЛ-1 $\beta$  являются макрофаги и моноциты. В синтезе данного цитокина также могут принимать участие лимфоциты и фибробласты [4, 5].

Широкий спектр биологической активности имеет противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 (ИЛ-10) [3]. Основной эффект ИЛ-10 состоит в подавлении синтеза цитокинов и в снижении активности макрофагов, в том числе продукции воспалительных цитокинов. Интерлейкин-10 ускоряет пролиферацию В-клеток, защищает их от апоптоза и повышает синтез IgM и IgA. Таким образом, этот интерлейкин способствует развитию гуморального звена иммунного ответа [4, 6].

Существует много подтверждений патогенетической роли цитокинов и дисбаланса в их системе при заболеваниях органов дыхания у детей [7, 8, 9]. Основные показатели цитокинового статуса у детей, родившихся преждевременно, рассматриваются как достаточно информативные маркеры, отражающие систему адаптационных механизмов [5]. Актуальность изучения показателей интерлейкинов-1 $\beta$  и 10 у недоношенных детей первого года жизни определяется, прежде всего, необходимостью разработки критериев ранней диагностики, адекватной оценки активности воспалительного процесса и своевременного прогнозирования степени тяжести внегоспитальной пневмонии.

Известно, что степень тяжести пневмонии у детей раннего возраста, возникновение у них затяжного течения заболевания обусловлено рядом факторов, среди которых недоношенность занимает основное место [3, 4]. Недоношенные дети составляют группу высокого риска по развитию в постнатальном периоде соматической патологии. Развитие соматической патологии у недоношенных детей на первом году жизни объясняется тем, что в 50% случаев она обусловлена морфофункциональной незрелостью иммунной системы и сниженными компенсаторно-адаптационными возможностями организма. Важность комплексного изучения адаптационных возможностей для своевременного выявления нарушений равновесия и взаимосвязи иммунных механизмов при патологическом процессе позволит определить новые

подходы к прогнозированию соматической патологии. При этом серьезной проблемой при изучении иммунных нарушений является отсутствие четкого представления о возрастной условной норме показателей иммунологической реактивности недоношенных детей на первом году жизни.

Проблемным вопросом также является лабильность иммунологических показателей, зависящих от гестационного возраста и преморбидного фона.

В научной литературе практически отсутствуют сведения, характеризующие особенности воспалительной реакции и состояние иммунной системы при внегоспитальной пневмонии у недоношенных детей первого года жизни [2, 3, 10]. Также в литературе недостаточно информации о динамике цитокинового статуса при внегоспитальной пневмонии у недоношенных детей на первом году их жизни. Углубленное изучение иммунопатогенеза внегоспитальной пневмонии у недоношенных детей на первом году их жизни позволит улучшить качество диагностики и прогноза течения болезни.

**Цель исследования** – определить особенности цитокинового статуса при внегоспитальной пневмонии у недоношенных детей на первом году их жизни.

#### Материал и методы

Для решения поставленной задачи исследования проведено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 85 детей в возрасте от 1 месяца до 1 года жизни. Исследования проводились на базе Винницкой областной детской клинической больницы (ВОДКБ). У матерей обследованных детей осуществлялся тщательный сбор акушерского анамнеза, проведена оценка факторов риска недоношенности. Клиническое наблюдение и лабораторное обследование детей включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование головного мозга и органов брюшной полости.

На основании клиничко-анамнестических данных выделены следующие группы: I группа – условно здоровые недоношенные дети ( $n = 22$ ). 15 детей (68,20%) I группы родились от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом. Неблагоприятное течение такой беременности и осложнения в родах отмечались у 13 (59,10%) женщин. У детей I группы масса тела при рождении составила  $1685,07 \pm 594,77$  г, гестационный возраст –  $30,98 \pm 2,56$  недель. Дети I группы имели отклонения в раннем неонатальном периоде адаптации. У всех детей на фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния, все они были выписаны домой в удовлетворительном состоянии. На момент обследования дети I группы не имели острой патологии и находились на катамнестическом наблюдении в поликлинике ВОДКБ.

II группа – недоношенные дети с наличием клинических симптомов внегоспитальной пневмонии ( $n = 63$ ), которые в свою очередь подразделялись на подгруппы:

Па – недоношенные дети первого года жизни ( $n = 31$ ), рожденные с очень низкой массой тела (ОНМТ). Гестационный возраст детей составил  $28 \pm 0,69$  недель; масса тела  $1391,00 \pm 149,00$  г. Подгруппу Пв составили недоношенные дети первого года жизни ( $n = 32$ ), рожденные с низкой массой тела (НМТ). Гестационный возраст составил  $32,84 \pm 1,90$  недель, масса тела –  $2065,63 \pm 307,48$  г. Дети II группы находились на стационарном лечении в отделении для детей раннего возраста и в отделении реанимации и интенсивной терапии с диагнозом внегоспитальная пневмония.

Все дети II группы родились от беременностей высокого риска (угроза прерывания, гестозов в 1-ой и 2-ой половине беременности, анемия, эпизоды острых инфекционных болезней и обострения хронических воспалительных заболеваний). В 27 случаях (42,85%) встречались такие осложнения, как длительный безводный промежуток, быстрые и стремительные роды, первичная слабость родовой деятельности, потребовавшая медикаментозной стимуляции, тазовое предлежание. Роды были самостоятельными в 44 случаях (69,84%), оперативными (кесарево сечение по поводу тяжелого гестоза, преэклампсии, слабости родовой деятельности, при тазовом предлежании плода, предлежании плаценты) – в 19 случаях (30,16%). Все дети II группы родились в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью и перинатальным поражением ЦНС гипоксического генеза.

Оценка степени тяжести внегоспитальной пневмонии у детей II группы исследования осуществлялась в соответствии с индексом тяжести пневмонии.

Иммунологическое обследование проводили в аллерго-иммунологическом центре ООО «Иммунолог» г. Винницы (Лицензия МОЗ Украины № 539053 от 8.04.2010). Определение популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+) проведено методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител производства ООО «Диам» (Москва).

Определение уровня интерлейкинов-1 $\beta$  и 10 проводили в ООО «Украинский лечебно-диагностический центр» (Лицензия МОЗ Украины № 570240 от 10.02.2011 г.) методом иммуноферментного анализа, используя набор реагентов «Интерлейкин-1 $\beta$ -ИФА-БЕСТ» и «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия). Забор крови проводился при госпитализации детей в стационар.

Данные исследований проанализированы в соответствии с рекомендациями по статистической обработке результатов медико-биологических исследований с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Для каждой группы показателей определяли среднее арифметическое ( $M$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ), среднюю погрешность ( $m$ ). Достоверность разницы оценивали с помощью критерия Ньюмена-Кейсла для параметрических значений. Для оценки достоверности различий данных с непараметрическим распределением

– критерий Данна. Разница считалась достоверной при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

По результатам нашего исследования у 49 (77,78%) обследованных детей при внегоспитальной пневмонии преобладал респираторный синдром. Дыхательная недостаточность II-III степени при внегоспитальной пневмонии диагностирована у большинства детей первого года жизни (26 детей – 83,87%), рожденных с ОНМТ. В то же время, у 23 (71,87%) детей, рожденных с НМТ, при внегоспитальной пневмонии преобладал синдром дыхательной недостаточности I-II степени. Внегоспитальная пневмония у детей II группы обследования характеризовалась также наличием интоксикационного синдрома. Вместе с тем, особенностью течения внегоспитальной пневмонии является отсутствие температурной реакции у 19 (61,29%) детей первого года жизни, рожденных с ОНМТ.

При объективном обследовании органов дыхания у детей подгруппы Па выявлено: укорочение перкуторного звука – у 16 (51,61%) обследованных, ослабленное дыхание – у 24 (77,42%) детей и/или крепитация – у 14 (45,16%) детей. Для детей подгруппы Пв аускультативная картина внегоспитальной пневмонии характеризовалась преобладанием жесткого дыхания у 27 (84,35%) детей и крепитацией у 20 (62,50%) детей. Внегоспитальная пневмония у 61 обследованного ребенка характеризовалась двусторонней локализацией патологического процесса (96,82%). Следует отметить, что при рентгенологическом обследовании преобладала очаговая и/или очагово-сливная пневмония (93,65% и 82,53% соответственно в группах Па и Пв).

В результате исследования выявлено, что внегоспитальная пневмония характеризовалась II и III степенью тяжести у большинства обследованных детей (соответственно, у 25 (80,65%) детей подгруппы Па и у 30 (93,75%) детей подгруппы Пв). Необходимо отметить, что внегоспитальная пневмония IV степени тяжести преобладала у 6 (19,35%) недоношенных детей, рожденных с ОНМТ на первом году их жизни. Вместе с тем, у детей подгруппы Пв IV степень тяжести внегоспитальной пневмонии диагностирована только у 5 (15,63%) обследованных.

Осложненная внегоспитальная пневмония диагностирована у 16 (51,61%) детей подгруппы Па. Ведущее место среди осложнений занимали: кардиоваскулярный синдром – у 8 (25,80%) детей, субателектазы – у 4 детей (12,90%), отит и пиелонефрит – по 2 случая (6,45%). В то же время осложненная внегоспитальная пневмония у детей подгруппы Пв выявлена только у 5 (15,62%) обследованных.

При клиническом и инструментальном обследовании детей подгруппы Па с внегоспитальной пневмонией выявлен ряд сопутствующих патологий: витамин D-дефицитный рахит – у 9 (29,03%) детей, железодефицитная анемия – у 13 (41,94%) детей. Проявления атопического дерматита наблюдались у 6 (19,35%) детей. Также у 5 (16,13%) обследованных детей подгруппы Па диагно-

стированы врожденные пороки развития (врожденные пороки сердца и мочевыводящей системы). Кроме того, развитие внегоспитальной пневмонии у недоношенных детей с ОНМТ при рождении сопровождалось признаками нарушения деятельности ЦНС, а именно, синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости у 7 (22,58%) детей или судорожным синдромом у 4 (12,90%) детей.

Необходимо отметить, что у детей подгруппы IIв сопутствующая патология встречалась значительно реже: витамин D-дефицитный рахит – у 4 (12,50%) обследованных детей, железодефицитная анемия – у 6 (18,75%) детей и атопический дерматит – у 3 (9,37%) детей.

Сопоставление показателей иммунного статуса обследованных детей характеризовалось своими особенностями, как функционального состояния клеток иммунной системы, так и популяционным составом лимфоцитов. У детей II группы обследования с внегоспитальной пневмонией выявлено доминирование признаков депрессии адаптивного иммунитета (снижена численность дифференцирования CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ - лимфоцитов), (табл. 1). Так, в ходе исследования выявлено снижение уровня Т-лимфоцитов (CD3+) ( $41,00 \pm 1,58\%$ ,  $41,50 \pm 1,17\%$ , соответственно, в подгруппах исследования IIа и IIв) и Т-хелперов (CD4+) ( $21,00 \pm 1,94\%$ ,  $20,50 \pm 1,04\%$ , соответственно, в подгруппах исследования IIа и IIв) по сравнению с показателями детей I группы ( $48,50 \pm 1,90\%$ ,  $29,00 \pm 2,56\%$ , соответственно, CD3+, CD4+), ( $p < 0,05$ ). Уровень CD8+ находился в рамках референтных значений у детей подгрупп IIа и IIв. Однако, данный показатель снижен по отношению к уровню CD8+ в I группе детей ( $19,00 \pm 1,08\%$ ,  $20,00 \pm 1,91\%$ , соответственно). Примечательно, что у детей II группы исследования уровень В-лимфоцитов (CD22+) по сравнению с показателями детей I группы также достоверно ниже ( $16,25 \pm 0,28\%$ ,  $17,10 \pm 0,15\%$  соответственно), ( $p < 0,05$ ).

Также проведена оценка уровня выработки цитокинов основными иммунологическими клетками. При этом отмечен разновекторный характер изменений при внегоспитальной пневмонии у детей в зависимости от группы обследования. Незрелость функциональной активности

субпопуляций Т-лимфоцитов у детей первого года жизни, рожденных с ОНМТ, подтверждалась сниженными концентрациями ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 ( $19,40 \pm 2,42$  пг/мл,  $23,30 \pm 1,56$  пг/мл, соответственно) в сравнении с показателями интерлейкинов у детей группы IIв ( $26,60 \pm 0,65$  пг/мл,  $38 \pm 1,12$  пг/мл, соответственно), при  $p < 0,05$  (табл. 1).

Следует обратить внимание, что у детей, рожденных с ОНМТ, больных внегоспитальной пневмонией, пониженный уровень ИЛ-1 $\beta$  может быть рассмотрен как проявление неадекватной иммунологической реакции организма. Вероятно, это связано как с незрелостью иммунной системы недоношенного ребенка, так и слабым ответом на бактериальную колонизацию. Низкие показатели уровня ИЛ-10 в острый период внегоспитальной пневмонии у детей первого года жизни, рожденных с ОНМТ, свидетельствуют о недостаточной активности противовоспалительного ИЛ-10 и дисбалансе цитокинов в организме больного ребенка.

В отличие от детей подгруппы IIа становление иммунной системы у детей первого года жизни, рожденных с НМТ, отображало высокую степень активности иммунокомпетентных клеток. Так, внегоспитальная пневмония у детей подгруппы IIв сопровождалась возрастанием спектра лимфоцитов с хелперным и цитотоксическим потенциалом (табл. 1). Пациенты этой подгруппы имели высокий уровень содержания цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 по сравнению с детьми подгруппы IIа ( $26,60 \pm 0,65$  пг/мл,  $38,00 \pm 1,12$  пг/мл, соответственно), ( $p < 0,05$ ).

Следует предположить достаточно напряженную компенсаторную реакцию иммунной системы у недоношенных детей на первом году их жизни. При одновременном влиянии внешних неблагоприятных факторов у таких детей может наступить срыв адаптационных механизмов с вероятностью формирования патологии.

Таким образом, характер течения внегоспитальной пневмонии в большей степени зависит от иммунологической реактивности ребенка.

При сопоставлении изучаемых показателей при внегоспитальной пневмонии выявлены изменения соотношения цитокинов в зависимости от степени тяжести заболевания и группы обследования детей. Анализ по-

Таблица 1

## Иммунологические показатели при внегоспитальной пневмонии у обследованных детей первого года жизни

Иммунологические показатели	Уровни иммунологических показателей детей I группы, n = 22	Уровни иммунологических показателей детей подгруппы II а, n = 31	Уровни иммунологических показателей детей подгруппы II в, n = 32
CD3 + (%)	$48,50 \pm 1,90$	$41,00 \pm 1,58^*$	$41,50 \pm 1,17^*$
CD4 + (%)	$29,00 \pm 2,56$	$21,00 \pm 1,94^*$	$20,50 \pm 1,04^*$
CD8 + (%)	$23,50 \pm 1,36$	$19,00 \pm 1,08$	$20,00 \pm 1,91$
CD22 + (%)	$24,50 \pm 2,70$	$16,25 \pm 0,28^*$	$17,10 \pm 0,15^*$
Интерлейкин-1 $\beta$ (пг/мл)	$7,20 \pm 0,88$	$19,40 \pm 2,42^*$	$26,60 \pm 0,65^*\#$
Интерлейкин-10 (пг/мл)	$28,00 \pm 1,26$	$23,30 \pm 1,56$	$38,00 \pm 1,12^*\#$

Примечание: \* – разница достоверна относительно показателей детей I группы,  $p < 0,05$ .

# – разница достоверна относительно показателей детей группы IIа,  $p < 0,05$ .

лученных данных позволил установить различия между показателями ИЛ-1 $\beta$  в зависимости от степени тяжести внегоспитальной пневмонии у детей с ОНМТ при рождении на первом году их жизни в отличие от показателя детей первого года жизни с НМТ при рождении. Так, для детей подгруппы Па характерной особенностью иммунологического ответа при внегоспитальной пневмонии IV степени тяжести является повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  ( $22,26 \pm 0,46$  пг/мл), ( $p < 0,05$ ), тогда как при внегоспитальной пневмонии III и II степени тяжести данный показатель у этих детей достоверно снижался ( $20,37 \pm 0,06$  пг/мл,  $17,00 \pm 0,52$  пг/мл, соответственно), ( $p < 0,05$ ). Следует обратить внимание, что у детей подгруппы Па осложненное течение внегоспитальной пневмонии характеризовалось снижением уровня ИЛ-1 $\beta$  ( $18,10 \pm 0,16$  пг/мл), по сравнению с показателями детей с неосложненным течением заболевания ( $20,70 \pm 0,04$  пг/мл), ( $p < 0,05$ ).

Нами проведен также анализ противовоспалительного ИЛ-10 у детей подгруппы Па в зависимости от степени тяжести внегоспитальной пневмонии. Так, достоверное снижение показателя ИЛ-10 ( $21,34 \pm 1,20$  пг/мл) характерно для иммунологического ответа при внегоспитальной пневмонии IV степени тяжести у детей первого года жизни с ОНМТ при рождении, ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что уровень ИЛ-10 достоверно снижался с нарастанием степени тяжести внегоспитальной пневмонии, ( $p < 0,05$ ). У детей подгруппы Па с осложненным течением внегоспитальной пневмонии также выявлено снижение уровня ИЛ-10 ( $21,50 \pm 0,41$  пг/мл) по сравнению с показателем уровня ИЛ-10 у детей с неосложненным течением заболевания ( $24,62 \pm 0,03$  пг/мл), ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. Таким образом, в результате нашего исследования установлено, что у детей первого года жизни, рожденных с очень низкой массой тела, внегоспитальная пневмония характеризуется стертой клинической картиной, наличием интоксикационного синдрома без температурной реакции (61,29%) и превалированием симптомов дыхательной недостаточности II-III степени (83,87%). Внебольничная пневмония у большинства детей первого года жизни, рожденных с очень низкой массой тела, характеризуется осложненным течением заболевания (51,61%). Среди осложнений внегоспитальной пневмонии у детей первого года жизни, рожденных с очень низкой массой тела, ведущее место занимают кардиоваскулярный синдром (25,80%) и субателектазы (12,90%).

2. Общей особенностью для недоношенных детей первого года жизни при внегоспитальной пневмонии является недостаточность адаптивных процессов, сопровождающаяся значительным понижением количества наиболее функционально активных CD3+, CD4+ лимфоцитов.

3. Установлены низкие уровни ИЛ-1 $\beta$  ( $19,40 \pm 2,42$  пг/мл) и ИЛ-10 ( $23,30 \pm 1,56$  пг/мл) при внегоспитальной пневмонии у детей первого года жизни, рожденных с очень низкой массой тела, что, вероятно, свидетельствует о незрелости иммунной системы и слабом ответе на бактериальную колонизацию.

4. Содержание провоспалительного ИЛ-1 $\beta$  и противовоспалительного ИЛ-10 в сыворотке крови детей первого года жизни, рожденных с очень низкой массой тела, изменялось в зависимости от степени тяжести заболевания. Установлено достоверное повышение ИЛ-1 $\beta$  ( $22,26 \pm 0,46$  пг/мл) и снижение уровня ИЛ-10 ( $21,34 \pm 1,20$  пг/мл) при IV степени тяжести внегоспитальной пневмонии.

5. Определение ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 является важным дополнением к клиническим и лабораторным данным для улучшения диагностики степени тяжести внегоспитальной пневмонии у детей первого года жизни, родившихся с очень низкой массой тела.

### References

- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin by World Health Organization*. 2008;86(5):408-416.
- Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010;375(9730):1969-1987.
- Aronskind EV, Kovtun OP, Tuzankina IA. Dinamika immunologicheskikh pokazateley u detey pervykh dvukh let zhizni, rodivshixhsya glubokonedonoshennymi [Immunological changes in extremely premature infants within the first two years of life]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2008;5:10-12.
- Gushchina YaS, Kassner LN, Markelova YeV, et al. Uroven provospalitelnykh tsitokinov v otsenke aktivnosti vospalitel'nogo protsesssa pri bronkhologicheskoy patologii u detey [The levels of anti-inflammatory cytokines in evaluation of inflammatory process activity in children with bronchial-pulmonary pathology]. *Tsitokiny i vospaleniye [Cytokines & inflammation]*. 2006;4:67-71.
- Azizia Mallika, Lloyd Jillian, Allen Meredith. Immune Status in Very Preterm Neonates. *Pediatrics*. 2012;129:967-974.
- Karakushikova AS, Rakhimova KV, Abdulayeva GM. Osobennosti immunnogo statusa nedonoshennykh detey s perinatalnoy patologiyey v rannem neonatalnom periode [Immune status features of premature infants with perinatal pathology in early neonatal period]. *Pediatriya [Pediatrics]*. 2012;91(1):20-25.
- Lebedeva OV. Tsitokiny kak prediktory perinatalnykh oslozhneniy u glubokonedonoshennykh novorozhdennykh [Cytokines as predictors of perinatal complications in very preterm neonates]. *Tsitokiny i vospaleniye [Cytokines & inflammation]*. 2012;2:70-72.
- Tsimbalista OL, Gavriyuk OI. Narusheniya v sisteme vneshnego dykhaniya u detey, bolnykh oslozhnennoy pnevmoniyey [Disorders of external respiratory function in children with complicated pneumonia]. *Sovremennaya pediatriya [Modern pediatrics]*. 2011;5(39):122-125.
- Carbonell-Estrany X, Bont L, Doering G. Clinical relevance of prevention of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in preterm infants born between 33 and 35 weeks of gestational age. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2008;10(27):891-899.
- Falade AG, Ayede AI. Epidemiology, aetiology and management of childhood acute community-acquired pneumonia in developing countries – a review. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2011;40(4):293-308.