

Л.Н. Софронова, Л.А. Федорова, А.Н. Кянкsep, Е.А. Шеварева, Е.А. Ялфимова

## ПОЗДНИЕ НЕДОНОШЕННЫЕ – ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА РАННИХ И ОТДАЛЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,  
 г. Санкт-Петербург, РФ



Если рассматривать исторически появление термина «late preterm», то ранее использовалось понятие «почти доношенные» (near term), особым образом эти дети никак не характеризовались, они не выделялись в отдельную группу, их проблемы приравнивались к патологии доношенных детей. Дети, родившиеся на 34–36-й 6/7 нед гестации, обозначаются как «поздние недоношенные», количество их увеличивается, в обзоре представлены особенности манифестации заболеваний у этих детей. Также обсуждаются отдаленные неблагоприятные исходы по нейроразвитию и респираторной патологии. Демонстрируется параллелизм в развитии и созревании легочной и нервной систем в модели плод–ребенок. Более детально разобраны вопросы респираторной патологии и питания «поздних недоношенных». Обсуждаются дальнейшие направления исследований по нерешенным вопросам в данной области неонатологии.

**Ключевые слова:** поздние недоношенные, респираторные нарушения, антенатальные стероиды, отдаленные исходы, задержка психомоторного развития, нарушение поведения, питание, лечение.

**Цит.:** Л.Н. Софронова, Л.А. Федорова, А.Н. Кянкsep, Е.А. Шеварева, Е.А. Ялфимова. Поздние недоношенные – группа высокого риска ранних и отдаленных осложнений. *Педиатрия*. 2018; 97 (1): 131–140.

L.N. Sofronova, L.A. Fedorova, A.N. Kyanksep, E.A. Shevareva, E.A. Yalfimova

## LATE PRETERM – A GROUP OF HIGH RISK OF EARLY AND DISTANT COMPLICATIONS

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Historically, instead of «late preterm» the term «near term» was used. This children were not characterized in any special way, did not stand out in a separate group, their problems were equated with the pathology of full-term children. Children born on the 34–36<sup>th</sup> 6/7 weeks of gestation are called «late preterm infants», their number increases, and this review presents features of their diseases manifestation. It also discusses long-term adverse outcomes in neurodevelopment and respiratory pathology. The parallelism in the development and maturation of pulmonary and nervous systems in the fetus–child model is demonstrated. More detailed analysis of the respiratory pathology and nutrition of «late preterm infants» is presented. Authors discuss further directions of research on unresolved issues in this field of neonatology.

**Keywords:** late preterm, respiratory disorders, antenatal steroids, distant outcomes, delayed psychomotor development, behavioral disorders, nutrition, treatment.

**Quote:** L.N. Sofronova, L.A. Fedorova, A.N. Kyanksep, E.A. Shevareva, E.A. Yalfimova. Late preterm – a group of high risk of early and distant complications. *Pediatrics*. 2018; 97 (1): 131–140.

### Контактная информация:

Софронова Людмила Николаевна – к.м.н., доц.,  
 каф. неонатологии и неонатальной реаниматологии  
 ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ  
 Адрес: Россия, 194353, г. Санкт-Петербург,  
 ул. Литовская, 2  
 Тел.: (921) 446-29-95, E-mail: mila\_sofronova@list.ru  
 Статья поступила 7.11.17,  
 принята к печати 10.01.18.

### Contact Information:

Sofronova Lyudmila Nikolaevna – Ph.D.,  
 associate prof. of Neonatology and Neonatal  
 Reanimatology Department, St. Petersburg State  
 Pediatric Medical University  
 Address: Russia, 194353, St. Petersburg,  
 Litovskaya str., 2  
 Tel.: (921) 446-29-95, E-mail: mila\_sofronova@list.ru  
 Received on Nov. 7, 2017,  
 submitted for publication on Jan. 10, 2018.

## Актуальность и необходимость выделения группы «Поздние недоношенные» (дефиниции и частота встречаемости)

Частота преждевременных родов с 90-х годов прошлого столетия и по настоящее время, по данным американских авторов, увеличилась на 30% [1]. Большая часть таких родов обусловлена увеличением количества рождения именно «поздних недоношенных» – уникальной подгруппы недоношенных детей высокого риска. Выделение и особый подход к этой группе не так давно были определены как особая область исследований в неонатологии. Возникло много вопросов, на которые необходимо ответить относительно выхаживания и лечения таких детей, и главное – исходов, ассоциированных с невынашиванием на поздних сроках беременности.

Ниже представлены в целом и сгруппированы по периодам известные на сегодня особенности возможных как ранних, так и отдаленных патологических исходов у поздних недоношенных.

- **Переходной период после рождения:**

- Респираторные расстройства
- Нестабильность температуры тела
- Гипогликемия

- **Ранний неонатальный период:**

- Затяжная желтуха
- Апноэ

- Опасность инфекции

- **Поздний неонатальный период:**

- Нарушения питания, дегидратация
- Повторные госпитализации

- **Раннее младенчество:**

- Синдром внезапной смерти

- **Детство:**

- Неврологические нарушения
- Проблемы обучения
- Нарушения поведения
- Бронхиальная астма

Выделение данной группы недоношенных детей в первую очередь обусловлено преобладанием их количества среди всех родившихся преждевременно. Поздние недоношенные, по статистическим данным, составляют самую большую субпопуляцию среди всех недоношенных новорожденных – 75% [2, 3]. Кроме того, эти младенцы, рожденные на сроке гестации между 34<sup>+0</sup> и 36<sup>+6</sup> неделями, в настоящее время составляют самую быстрорастущую долю преждевременно рожденных от одноплодной беременности. Эта группа недоношенных детей в настоящее время растет в большей степени, чем все остальные подгруппы [5]. Если рассматривать долю поздних недоношенных от всех родов, она составит около 8%. Более точно, по данным J.A. Martin et al. (2015), количество детей, родившихся с 34-й по 36-ю неделю, изменялось с 1990 по 2013 гг. с 7,3 до 9,15% от всех родов в США [4, 6].

Как объяснить нарастающее количество новорожденных детей, родившихся между 34-й и 37-й неделями гестации? Можно выделить следующие наиболее частые причины.

Увеличивается число женщин, рожаящих в более зрелом возрасте, и женщин с сопутствующими заболеваниями, что требует в акушерской тактике чаще применять плановое преждевременное родоразрешение (кесарево сечение, стимулированные роды); увеличивается число многоплодных беременностей, которые чаще заканчиваются преждевременно. По данным Е.А. Ялфимовой, у беременных, страдающих в подростковом возрасте ожирением, преждевременные роды отмечены с частотой 12,8%, что в 2 раза чаще, чем у девушек с нормальной массой тела [7]. Но не только акушерская составляющая имеет значение в увеличении количества поздних недоношенных, необходимо отметить, что в настоящее время значительно улучшилась и неонатальная помощь, которая акушеру позволяет чувствовать себя более надежно и уверенно с поздними недоношенными новорожденными.

Выделение этой группы недоношенных детей также целесообразно, и это очень актуально ввиду того, что, по данным американских авторов, 2/3 пациентов, получающих лечение в ОРИТ, – поздние недоношенные. У поздних недоношенных новорожденных частота заболеваемости в 7 раз выше таковой, чем у доношенных: 22 и 3% соответственно [8]. Не оставляет никаких сомнений необходимость выделения этой подгруппы и то, что у поздних недоношенных новорожденных отмечается более высокая смертность в неонатальном периоде по сравнению с доношенными новорожденными (табл. 1).

Также и младенческая смертность на первом году после рождения наблюдалась в 4 раза чаще среди поздних недоношенных по сравнению с доношенными детьми (табл. 2).

В случаях, если рождение детей на сроках 34–36 недель сопровождается другими сопутствующими заболеваниями или состояниями, например: задержка внутриутробного развития (ЗВУР), хориоамнионит, гипертензия у матери и др., то эта разница еще более выражена [9, 10].

Escobar et al. (2006) (рис. 1) продемонстрировали, что у рожденных на 34–36-й неделях отмечается увеличение частоты повторной госпитализации в первые 2 месяца после выписки и в течение последующих 6 месяцев по сравнению с таковой у рожденных на сроке  $\geq 37$  недель [11]. Обращает на себя особое внимание, что повторная госпитализация поздних недоношенных выше, даже чем у рожденных ранее 34-й недели. Это неудивительно, так как именно недооценка состояния поздних недоношенных в родильных домах и перинатальных центрах – немаловажный посыл к привлечению внимания неонатологов к этой группе детей.

Кроме того, достаточно давно в некоторых исследованиях уже отмечалось, что возможны неблагоприятные отдаленные исходы у поздних недоношенных [12]. К настоящему времени количество данных по отдаленной респираторной патологии значительно возросло [13, 14].

Показатели смертности в неонатальном периоде (на 0–28-й день) доношенных и поздних недоношенных детей (Teune. Short and long-term morbidity in late-preterm infants. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011)

Исследование или подгруппа	Поздние недоношенные		Доношенные		Вес	Отношение шансов 95%, ДИ
	случай	общее кол-во	случай	общее кол-во		
Demestre Guasch (2003)	10	2003	34	32 015	5%	4,7 [2,33, 9,5]
Hibbard (2010)	79	19 334	109	165 993	22%	6,22 [4,66, 8,31]
Kalyoncu (2010)	6	252	0	252	0,3%	13 [0,74, 229,55]
Kitsommart (2009)	10	1193	6	8666	2,5%	12,11 [4,41, 33,25]
McIntire (2008)	20	21 771	33	111 251	7,7%	3,1 [1,78, 5,4]
Melamed (2009)	0	2478	1	7434	0,3%	1 [0,04, 24,53]
Pulver (2009)	123	25 973	239	316 077	31,7%	6,26 [5,04, 7,78]
Santos (2008)	7	447	8	3262	2,5%	6,39 [2,33, 17,52]
Young (2007)	101	21 106	192	247 433	28,1%	6,17 [4,85, 7,84]
Общее кол-во (95% ДИ)		94 557		892 383	100%	5,9 [5,01, 6,94]
Общие случаи	356		622			

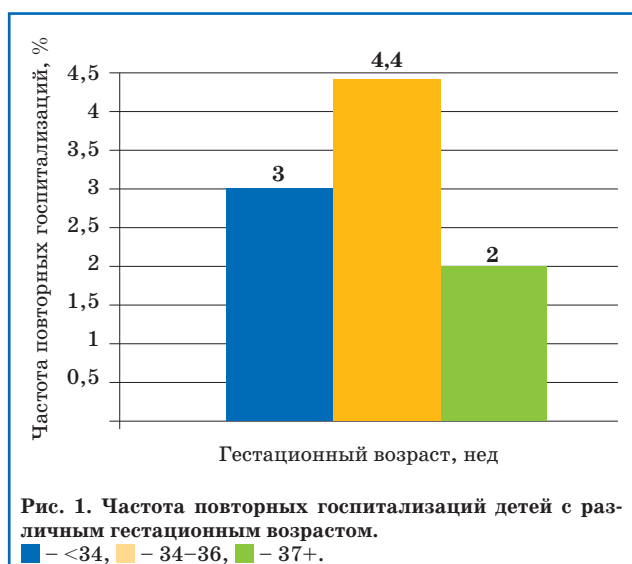
Испытание для общего результата:  $Z=21,38$  ( $p<0,00001$ )

Таблица 2

Показатели младенческой смертности (на 0–365-й день) среди доношенных и поздних недоношенных детей (Teune. Short- and long-term morbidity in late-preterm infants. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011)

Исследование или подгруппа	Поздние недоношенные		Доношенные		Вес	Отношение шансов 95%, ДИ
	случай	общее кол-во	случай	общее кол-во		
Pulver (2009)	204	25 973	615	316 077	29,4%	4,04 [3,45, 4,73]
Santos (2008)	10	447	28	3262	8,3%	2,61 [1,27, 5,33]
Tomashek (2007)	18 484	222 1545	67197	24 973 119	33,8%	3,09 [3,04, 3,14]
Young (2007)	167	21 106	464	261 788	28,5%	4,46 [3,74, 5,32]
Общее кол-во (95% ДИ)		2 269 071		25 554 246	100%	3,66 [2,89, 4,64]
Общие случаи	18 865		68 304			

Испытание для общего результата:  $Z=10,72$  ( $p<0,00001$ )



#### Аntenатальные кортикостероиды при преждевременных родах на поздних сроках

Мультисистемный эффект антенатального использования глюкокортикостероидов (ГКС) – известный факт. Так, они стимулируют клеточ-

ную дифференцировку 15 различных тканей. К примеру: в кишечной ткани – повышают зрелость желез и ворсинок, улучшают функцию всасывания; в мозговой ткани – ускоряют миелинизацию и функциональную зрелость, предохраняют от ишемического поражения и др. Отсюда известные данные о снижении риска развития некротизирующего энтероколита (НЭК), внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) у недоношенных детей при использовании ГКС антенатально при преждевременных родах.

Можно говорить, что относительно применения ГКС антенатально на поздних сроках гестации консенсуса в мировой практике пока нет. Это обусловлено недостаточным количеством доказательных исследований по эффективности. Но, возможно, более точно нужно говорить о недооценке неонатального риска у поздних недоношенных.

На основании недавних детальных исследований целесообразно кардинальное изменение подхода к акушерским рекомендациям для этой группы рожавших женщин. До сегодняшнего времени действует Приказ МЗ РФ № 572, по

которому при начавшейся родовой деятельности на сроке 34–37 недель нет рекомендаций о необходимости антенатальной профилактики синдрома дыхательных расстройств (РДС) у новорожденных детей. На сегодня утверждать, что антенатальные ГКС не показаны матерям с предполагаемыми родами после 34-й недели, учитывая достаточную адекватность сурфактантной системы к этому сроку, бесосновательно. Как показали исследования и проверено практическим опытом,  $1/3$  детей развивает респираторную недостаточность, обусловленную именно незрелостью механизмов адаптации, о которых ниже поговорим подробнее. В журнале «The New England Journal of Medicine» (2016) опубликованы результаты клинического исследования под названием NICHD, проведенного С. Guamfi-Bannerman и др. (всего 21 автор). Исследование проводилось с целью доказать, что введение антенатально бетаметазона на поздних сроках преждевременных родов снизит необходимость и частоту неонатальной респираторной поддержки у поздних недоношенных. Изучалось использование антенатально бетаметазона для женщин с риском поздних преждевременных родов в сравнении с группой рожениц, не получивших данную профилактику. За 2010–2015 гг. всего наблюдались 2800 пациентов. Исследование рандомизированное, мультицентровое, дважды слепое, плацебоконтролируемое (17 медицинских центров). Вводился бетаметазон (12 мг) 2 мл внутримышечно 2 раза за 24 ч или плацебо 2 мл внутримышечно 2 раза за 24 ч. Все показатели респираторной недостаточности оценивались в течение первых 72 ч жизни недоношенных детей. По данным табл. 3, можно проследить, как заметно снизились все виды острой респираторной недостаточности: РДС, транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН), апноэ, что, конечно, повлекло за собой и снижение частоты бронхолегочной дисплазии (БЛД) (9 в группе плацебо и 2 в контрольной группе). Использование сурфактанта для детей, родившихся после введения бетаметазона, снизилось почти вдвое. Авторы делают вывод: антенатальное применение бетаметазона для беременных женщин с риском поздних преждевременных родов значительно снижает необходимость респираторной поддержки. Кроме того, также отмечено, что снижается риск длительного лечения в ОРИТ на 11%, ТТН – на 33%, необходи-

мость в сурфактанте – на 41%, развития БЛД – на 78%.

Часто возникают разговоры об опасении побочных действий антенатального применения ГКС. В выводах авторы отвечают и на этот вопрос. В группах сравнения нет различий по материнской или неонатальной инфекционной заболеваемости, нет различий по массе тела новорожденных при рождении и по количеству детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Необходимо напомнить, что известное осложнение у поздних недоношенных – гипогликемия – после применения бетаметазона встречается чаще. Авторы рекомендуют обязательный мониторинг сахара крови и необходимое постнатальное введение глюкозы. Таким образом, целесообразно при развитии преждевременных родов на поздних сроках оценить все составляющие анамнеза конкретной беременной женщины и течения родов, не упускать ни одного фактора риска, ведущего к возможной респираторной патологии новорожденного недоношенного ребенка. Совокупность этих факторов и обеспечит необходимость назначения ГКС антенатально, что детально обосновывается в истории родов. Это должно быть совместным решением акушера и неонатолога.

#### История возникновения термина

##### «Late preterm» – поздние недоношенные

Прежде для этих детей использовался термин «почти доношенные» (near term). Эти дети не выделялись в отдельную группу, никак особым образом не характеризовались, их патология приравнивалась к проблемам доношенных детей. Исторически эти дети относились к подгруппе «почти доношенные», поскольку считалось, что исходы у них практически не отличаются от таковых у новорожденных, рожденных на сроке  $\geq 37$  недель. Это было обусловлено тем, что зачастую они выглядят зрелыми, и масса их тела близка к таковой у младенцев, рожденных в срок.

Термин «Late preterm» – «поздние доношенные» – используется с 2005 г., когда он был введен двумя «законодателями мод» в медицине: the National Institutes of Health and the National Institute of Child Health and Human Development (США). Установлены границы гестационного возраста для этой группы недоношенных детей:  $34^{0/7}$ – $36^{6/7}$  недель. Чуть раньше, в 2004 г. Wang

Таблица 3

#### Респираторные последствия у новорожденных, получавших ГКС и плацебо

Исходы	Бетаметазон (n=1427)	Плацебо (n=1400)	Относительный риск (95% ДИ)	p
Респираторный дистресс синдром	79 (5,5)	89 (6,4)	0,87 (0,65–1,17)	0,36
Транзиторное тахипноэ новорожденных	95 (6,7)	138 (9,9)	0,67 (0,53–0,87)	<0,01
Бронхолегочная дисплазия	2 (0,1)	9 (0,6)	0,22 (0,02–0,92)	0,04
РДС/ТТН/Апноэ	249 (17,8)	198 (13,9)	0,78 (0,66–0,93)	0,004
Применение сурфактанта	26 (1,8)	43 (3,1)	0,59 (0,37–0,96)	0,03



предположил, что «близкие к сроку» новорожденные могут составлять еще не выделенную в самостоятельную категорию популяцию новорожденных с наличием рисков [15]. Изменение в терминологии стало следствием понимания того, что эти новорожденные не полностью созрели, и последние 4 недели гестации представляют критический период роста и развития головного мозга, легких и других систем плода [10].

История отрицательного опыта недооценки респираторной патологии у этих детей яркой вспышкой отразилась в сознании американских врачей. Сын президента США Патрик Кеннеди родился на 34-й неделе беременности. Сейчас его назвали бы – поздний недоношенный. Однако, основываясь на его массе тела при рождении – 2100 г, мало кто мог бы предсказать тот исход, который с ним случился. Он умер на 2-е сутки жизни... В те далекие годы, как и сейчас, самой тяжелой патологией поздних недоношенных являлась респираторная недостаточность, что отмечено в заголовке статьи: «Succumbs from Respiratory Ailment».

#### **Ранние «скрытые» проблемы недоношенных детей, родившихся после 34-й недели беременности**

Прошло достаточно времени с тех пор, когда мы стали более внимательно и точно определять срок беременности с первого дня последней менструации и выражать не только в неделях, но и с добавлением количества дней (пример: 35 недель и 3 дня или 35<sup>3/7</sup>). Это позволило в недавних более детальных исследованиях показать, что заболеваемость и смертность даже доношенных новорожденных зависит от точного гестационного возраста. Так, дети, рожденные на 37–38-й неделях, болеют чаще и тяжелее, чем рожденные на 39-й неделе беременности [16]. Это привело к рождению нового термина – «ранние доношенные» – для описания детей, родившихся на 37–38-й неделях (early term) [17].

Что касается поздних недоношенных, то в отличие от более маленьких и более типичных недоношенных детей, эти дети кажутся зрелыми из-за своих достаточно крупных размеров. Однако, если сравнивать с доношенными детьми, у «поздних» типична патология, характерная именно для незрелости. А. Kugelma и А.А. Colin (2013) отмечают, несмотря на то, что поздние недоношенные – «почти доношенные», эти дети находятся все еще в критическом периоде развития. Какую патологию выделяют как типичную для поздних недоношенных? Это нарушение терморегуляции, респираторная недостаточность (с возможным развитием легочной гипертензии), транзиторное тахипноэ, гипогликемии, затяжные желтухи, трудности вскармливания, чаще подозрение на поздний сепсис и, что очень важно, более высокая частота риска повреждения развивающегося мозга, что может привести к нарушению нейроразвития в

отдаленном будущем. Эти проблемы и приводят к более частой потребности интенсивного лечения поздних недоношенных детей. Конечно, их заболевания не специфичны и не уникальны, но важно, воспринимая «поздних недоношенных» как почти доношенных, понимать, что они более уязвимы. Но еще более важно не упустить время адекватной помощи. Самой частой ошибкой в ведении этих детей является запоздалое начало лечения респираторной недостаточности. Последнее положение является, возможно, самым главным для выделения поздних недоношенных в особую группу. По зарубежным исследованиям поздние недоношенные имеют более частую заболеваемость респираторного тракта и смертность по сравнению с доношенными детьми [19].

У поздних недоношенных имеется значительный резерв снижения как ранней, так и поздней неонатальной, а, значит, и младенческой смертности. Крайне важна и возможность улучшения исходов у недоношенных детей.

Как же нам воспользоваться этим резервом? Для этого нужно хорошо понимать – в чем коварство поздних недоношенных? Их еще называют «великими маскировщиками». Респираторная недостаточность у этих детей развивается не сразу после рождения. Как правило, проходит 2–3 ч до первых не очень сначала отчетливых симптомов. Ребенок в это время может находиться на совместном пребывании с мамой (так как это достаточно крупные недоношенные дети и при рождении не было патологии). Часто в практической работе возникает ошибочное понимание первого замеченного симптома – его расценивают как постанывание, отсюда неадекватные лечебные мероприятия. Истинная картина и понимание респираторной недостаточности развиваются постепенно. Не постанывание, а экспираторное хрюканье – ребенок включил свои компенсаторные возможности – наложил положительное давление к концу выдоха: сузил голосовую щель, «надул щеки», напряженные ноздри – это 1,5 см водного столба. Одышка – тоже пока еще компенсаторный механизм – увеличить насыщение крови кислородом за счет частоты дыхания, и, если внимательно наблюдать, этот симптом появляется первым. Ретракция грудной клетки, втяжения межреберных промежутков – компенсаторная возможность объемом увеличить поступление кислорода. При этих первых симптомах респираторной недостаточности уже необходим дополнительный кислород. В оказании адекватной помощи наблюдается отставание на шаг, т.е. она проводится несвоевременно, что и влечет за собой накопление осложнений. Предупредить лучше, чем лечить! По данным Wang et al. (2004), у доношенных такие респираторные нарушения встречаются в 4,2%, у «поздних» – в 28,9%.

В обзоре Escobar et al. (2006) [11] была выявлена частота РДС, представленная на рис. 2.

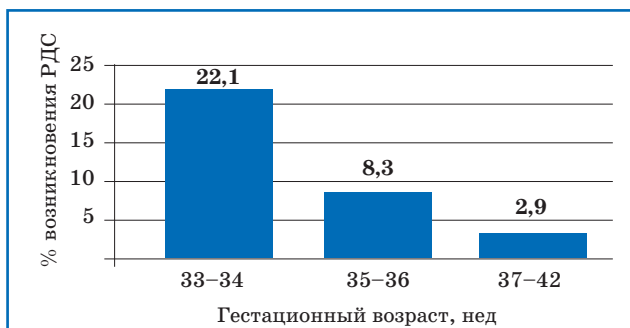


Рис. 2. Частота РДС у детей различного гестационного возраста.

В практической работе необходимо учитывать и тот известный факт, что дети, извлеченные путем операции кесарево сечение, при любом гестационном возрасте имеют тенденцию к еще большим респираторным расстройствам. Около 50% от всех поздних недоношенных детей рождаются путем операции кесарево сечение. Именно в этой группе большее количество плодов, которые никогда не были «знакомы» с родовой деятельностью – физиологическим течением родов.

**Патогенез развития респираторной недостаточности у поздних недоношенных**

Почему же у «поздних» развивается дыхательная недостаточность, даже если при анализе амниотической жидкости выявляется зрелый сурфактантный профиль? Зрелость сурфактантной системы – это еще не все или, во всяком случае, – это не абсолютно «чудодейственное» средство при преждевременных родах. При более поздних сроках большую роль играет способность ребенка к освобождению от легочной фетальной жидкости. Для установления эффективного газообмена в легких альвеолярное пространство должно быть освобождено от избыточной жидкости (рис. 3). Своего пика этот механизм достигает только к сроку доношенности. Эта способность обусловлена развитием регуляторных белков – ENaC HSC. В освобождении от жидкости ведущая роль принадлежит клеточным механизмам натриевых насосов через легочный эпителий. У недоношенных функция

натриевых каналов снижена, уменьшена способность освобождать легкие от фетальной жидкости после рождения [18].

В патогенез респираторной недостаточности вовлекаются и изменения легочной васкуляризации. Во время родов легочный кровоток должен увеличиться, чтобы было соответствие вентиляции и перфузии. Однако известно, что именно на этом гестационном сроке происходит нарастание развивающейся гладкой мускулатуры в стенках легочных сосудов и отмечается их повышенная резистентность. Таким образом, мы имеем дело с особой предрасположенностью к легочной гипертензии у «поздних». При развитии значительной легочной гипертензии присоединяется и гипоксически-индуцированная легочная вазоконстрикция – возникает «порочный круг». В случае, если либо вентиляция, либо перфузия неадекватны, ребенок имеет затруднения в этот переходный период и развивает дыхательную недостаточность.

**Современная тактика и стратегия лечения респираторной недостаточности у поздних недоношенных**

За последние годы изменились подходы к терапии, в т.ч. и респираторной, у недоношенных детей. Разработаны и проверены в клинических исследованиях различные стратегии, методы профилактики и лечения РДС. Основной целью при лечении РДС является использование методик, которые будут способствовать увеличению выживаемости при минимизации возможного неблагоприятного воздействия. На сегодняшний день использование респираторной поддержки методом СРАР является предпочтительнее по сравнению с ИВЛ. Постоянное положительное давление в дыхательных путях приводит к формированию функциональной остаточной емкости легких, предотвращает возникновение ателектазов и тем самым снижает работу дыхания.

Использование методики ранней СРАР-терапии приводит к снижению потребности в проведении механической вентиляции, частоты осложнений, ассоциируемых с ИВЛ, и уменьшению использования сурфактанта. Также на снижение частоты использования сурфактанта повлиял отказ от стратегии его профилактического введения в пользу раннего терапевтического. Однако применение метода раннего СРАР не является полной альтернативой использованию сурфактанта. Согласно современным данным, оптимальной стратегией выхаживания недоношенных детей является сочетание использования методики СРАР и раннего терапевтического введения сурфактанта [20].

На сегодняшний день, согласно рекомендациям Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины и Ассоциации неонатологов, у поздних недоношенных детей при наличии регулярного дыхания и отсутствии брадикардии стартовой респираторной терапией

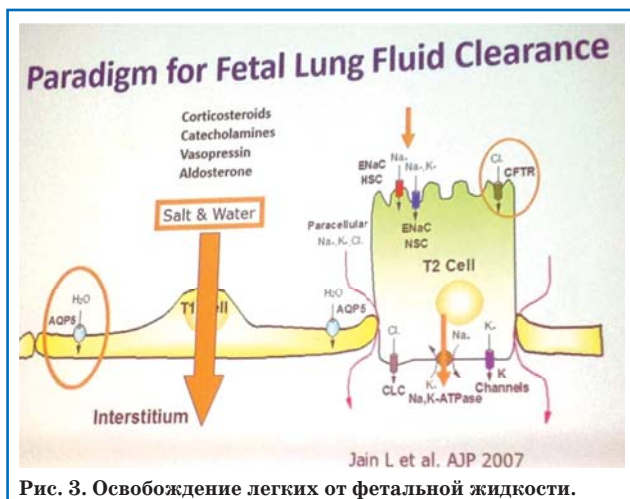


Рис. 3. Освобождение легких от фетальной жидкости.

### Неврологическая патология у «поздних недоношенных» в раннем и отдаленном периодах

будут являться СРАР и введение сурфактанта по показаниям. В случае рождения ребенка в состоянии асфиксии возможно использование методики продленного раздувания легких, с целью избежать интубации трахеи и проведения ИВЛ. Показанием для проведения стартовой респираторной поддержки методом СРАР у поздних недоношенных будет являться наличие признаков дыхательной недостаточности – оценка по шкале Сильвермана 3 и более баллов у детей с гестационным возрастом более 32 недель. В родильном отделении может применяться СРАР-терапия через лицевую маску с дальнейшим переходом на биназальные канюли в ОРИТН. Необходимо использовать уровень давления около 6 см водн. ст. [21].

Данные исследований показали, что даже при отсутствии выраженных признаков дыхательной недостаточности у поздних недоношенных в периоде новорожденности в дальнейшем они могут иметь дыхательные проблемы [9]. Так, повторная госпитализация по поводу дыхательных проблем в течение первого года жизни почти в 2 раза выше у поздних недоношенных по сравнению с доношенными детьми. В дошкольном возрасте чаще отмечаются ночной кашель и одышка, особенно в холодное время года. Эти дети значительно более чувствительны к респираторно-синцитиальному вирусу, болеют более тяжело по сравнению с доношенными новорожденными. В раннем детском и подростковом возрасте хуже результаты дыхательных тестов (спирометрии).

Важно помнить, что, несмотря на свои достаточно крупные размеры, дети, рожденные при сроке гестации 34<sup>0/7</sup>–36<sup>6/7</sup> нед, остаются недоношенными и для обеспечения хороших исходов большое значение имеют оптимальная поддерживающая терапия, в т.ч. соблюдение «тепловой цепочки», обеспечение адекватной нутритивной поддержки, а также инфузионная терапия для поддержания достаточной перфузии в тканях [20].

Немаловажным моментом является экономическая составляющая при выхаживании поздних недоношенных новорожденных. St. John и соавт. показали, что хотя количество родов до 37-й недели гестации в США составляет всего 9%, однако расходы на лечение и выхаживание этих детей превышают 57% от всех расходов на новорожденных. По данным 2006 г., в США каждый год на лечение недоношенных детей уходит около \$26 млрд долларов, один недоношенный новорожденный обходится около 51 600 \$. При увеличении гестационного возраста снижаются расходы на лечение и выхаживание, например, расходы в 34 недели составляют 7200 \$, в 35 недель – 4200 \$, в 36 недель – 2600 \$. Однако общие расходы на каждую из этих группы примерно равны и составляют соответственно 41,1 \$ млн, 41,1 \$ млн и 42,8 \$ млн. Например, задержка родов с 34-й по 35-ю неделю гестации снижает расходы на 42%, а с 35-й до 36-й недели – еще на 38% [22].

III триместр беременности является критическим периодом для созревания ЦНС ребенка и характеризуется значительными изменениями на молекулярном, нейрохимическом и структурном уровнях. Развитие головного мозга ребенка – процесс нелинейный: созревание и дифференцировка серого вещества головного мозга и миелинизация белого вещества претерпевают экспоненциальный рост в период с 28-й до 40-й недели беременности. Объем мозга увеличивается на 15 мл/нед между 29-й и 41-й, а между 35-й и 41-й неделями происходит 5-кратное увеличение миелинизации белого вещества [9]. Вес мозга у ребенка 34 недель гестации составляет 65% от веса мозга доношенного. Объем кортекса увеличивается на 50%, а созревание структур мозжечка – на 25% в сроки между 34-й и 40-й неделями гестации [23, 24]. Концепция «особой уязвимости в иерархии» мозговых структур отражает критические периоды созревания ЦНС и незрелость головного мозга на сроках «late-preterm» [25]. В этот период происходят активная клеточная пролиферация, дифференцировка и миграция нейронов, рост аксонов и миелинизация, ветвление дендритов, синапсов, а также формирование извилин и борозд [26]. Наиболее уязвимыми в эти же сроки являются фронтальные доли головного мозга в связи с их стремительным развитием [27]. Высокая вероятность интранатальных повреждений головного мозга у «позднего недоношенного» обусловлена чрезвычайной ранимостью незрелых структур к повреждениям различного характера (гипоксического, травматического, инфекционного). Патогенез повреждений включает особую уязвимость незрелых олигодендроцитов, глутаматиндуцированные расстройства, высокий выброс цитокинов и свободных радикалов и недостаточность антиоксидантной защиты для эффективной регуляции оксидативного стресса [25].

Таким образом, III триместр беременности – критический период становления нейрональной организации и синаптогенеза, сопровождающийся особой уязвимостью незрелых структур ЦНС, вследствие чего рождение позднего недоношенного ассоциируется с высоким риском повреждений мозговых структур и связанной с этим ранней и отсроченной неврологической заболеваемостью.

**Патология нервной системы в неонатальном периоде.** В неонатальном периоде поздние недоношенные демонстрируют не только повышенную частоту соматической патологии (РДС, сепсис, нарушения питания), которая может оказывать дополнительное патологическое действие на развивающуюся нервную систему ребенка, но имеют и непосредственное повреждение структур головного мозга. Так, по данным исследования D.D. McIntire et al. [19] (более 133 000 детей), при сравнении частоты развития ВЖК в



**Сравнительная характеристика частоты ВЖК у поздних недоношенных (34, 35, 36 недель гестации) и рожденных в 37 и 39 недель беременности**

Внутрижелудочковые кровоизлияния	Срок гестации при рождении, нед				
	34 (n=3498)	35 (n=6571)	36 (n=11 702)	37 (n=26 504)	39 (n=84 747)
Степень I и II	16 (0,5%)*	13 (0,2%)*	7 (0,06%)*	9 (0,03%)†	13 (0,01%)
Степень III	0	1 (0,02%)	1 (0,01%)	1 (0,004%)	3 (0,004)

p<0,01 по сравнению с группой 39 недель; †p<0,05 по сравнению с группой 39 недель.

группах новорожденных 35 и 39 недель гестации выявлено 5-кратное увеличение ВЖК III степени и 20-кратное увеличение ВЖК I–II степени у рожденных в 35 недель (табл. 4).

В работе И.А. Деева и соавт. отмечен высокий риск развития судорожного синдрома и ВЖК I и II степеней в группе поздних недоношенных [28].

Кроме того, ряд метаболических нарушений, характерных для поздних недоношенных в неонатальном периоде, отягощает неврологическую патологию. Это относится к таким состояниям, как гипербилирубинемия, гипогликемия, гипокальциемия [9, 19].

При сравнении групп доношенных и поздних недоношенных детей с гипербилирубинемиями выявлен значительный риск токсической билирубиновой энцефалопатии в группе поздних недоношенных, что связано с комбинацией таких факторов, как незрелость конъюгации и ферментации, нарушением толерантности к энтеральному питанию, происходящих на фоне гестационно-зависимой уязвимости развивающихся нейронов и астроцитов [9]. По данным Р. Binarbashi, в неонатальном периоде частота гипербилирубинемии в группе поздних недоношенных в 6 раз выше по сравнению с доношенными (44,1 и 7,5% соответственно), гипогликемии – в 6 раз чаще (6,4 и 1%), частота развития гипотермии составила 14,5% (в группе доношенных – 0), сепсиса – 8,2% (в группе доношенных – 0), гипокальциемии – 3,2%, судорог – 2,7% [29]. В работе Ghulam Nabi Rather и соавт. патологическая гипербилирубинемия у поздних недоношенных зарегистрирована в 3,96 раз чаще, чем у доношенных детей, гипогликемия – в 2,74 раза чаще [30].

**Отдаленные осложнения: детский церебральный паралич, задержка развития, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, проблемы с обучением, поведенческие нарушения.** Поздние недоношенные демонстрируют в отдаленные периоды жизни неврологические нарушения, связанные с моторной дисфункцией, нейросенсорными расстройствами, а также когнитивными, поведенческими и речевыми нарушениями. Многочисленные работы, посвященные изучению катамнеза поздних недоношенных в разных возрастных группах, свидетельствуют о медико-социальной и психологической дезадаптации поздних недоношенных.

В первую очередь следует выделить такие неврологические осложнения поздних недоношенных, как детский церебральный паралич (ДЦП). В работе D. Moster и соавт. отмечено, что частота ДЦП у поздних недоношенных в 2,7 раз выше, чем у доношенных детей; задержки психомоторного развития развиваются чаще в 1,6 раза [31]. Petrini и соавт. также отмечают повышенный риск адверсивного неврологического исхода у поздних недоношенных: частота задержек развития встречалась чаще в 1,25 раз и составила 12,2 на 1000, а частота ДЦП – в 3,39 выше по сравнению с доношенными [30]. Авторы приводят следующую статистику: частота ДЦП в группе доношенных детей составляет 2 на 1000, у поздних недоношенных она составила 7,3 на 1000. Помимо этого, проблемы с обучением, речью, задержки психического развития встречаются чаще в группе поздних недоношенных: частота нарушений на 25% больше по сравнению с доношенными [32].

Ряд авторов исследовали нейросенсорные нарушения, а также развитие судорожного синдрома в популяции поздних недоношенных. В работах D. Moster, S. Marret, J.R. Petrini выявлено, что частота зрительных нарушений (в т.ч. слепоты), нарушений слуха/глухоты и судорожного синдрома у детей, рожденных в 34–36 недель, в 1,5 раза выше, чем у доношенных [32, 33]. Показано, что дизабилизация у детей от одноплодной беременности, рожденных на сроках 34–36 недель, составляет 0,3%, что в 1,5 раза выше, чем у доношенных. В этой же группе развитие судорожного синдрома состоялось в 1,27 раза чаще по сравнению с доношенными детьми. В исследовании Louthrenoo et al., посвященном изучению неврологических исходов поздних недоношенных к 12 месяцам жизни, отмечено снижение индекса ментального развития у поздних недоношенных (87,7 против 102,2 баллов), а также индекса психомоторного развития (83,8 против 92,2 баллов) [34]. В проспективном исследовании Woythaler и соавт. в группе из 1200 поздних недоношенных по сравнению с группой доношенных детей (n=6300) обнаружен повышенный риск задержек когнитивного и психомоторного развития в возрасте 24 месяца [35]. I. Adams-Chapman в своей работе продемонстрировал, что задержки развития и дизабилизация в возрасте 0–3 лет у поздних недоношенных встречаются в 1,46 раз чаще по



сравнению с доношенными детьми; в возрасте 5 лет специальные образовательные программы требуются в 1,13 раз чаще [25].

В мультицентровом исследовании Jennifer E. McGowan проведен анализ работы 10 медицинских центров с целью изучения исходов поздних недоношенных к 7-летнему возрасту. Продемонстрировано, что поздние недоношенные по сравнению с доношенными значительно чаще демонстрируют нейрокогнитивную реабилитацию, сложности с обучением, потребность в специальных реабилитационных программах, задержки роста. Выявлено, что дети, рожденные на сроке 34 недели гестации, имеют когнитивные задержки средней степени тяжести с частотой 18,6%, а тяжелой степени – с частотой 5,3%. ДЦП сформирован в 1% случаев, что в 10 раз больше, чем в общей популяции [36]. C.L. Huddy et al. и Chyi et al. обнаружили у поздних недоношенных высокую частоту нарушений чтения, потребности в индивидуальном обучении и внедрения специальных обучающих программ [37, 38]. R.F. Gray et al., наблюдая за развитием поздних недоношенных до 8 лет, выявили высокую частоту поведенческих нарушений. Авторы продемонстрировали, что 20% поздних недоношенных имеют значительные поведенческие нарушения [39].

При наблюдении за отдаленными исходами поздних недоношенных выявлена высокая частота синдрома гиперактивности с дефицитом внимания. Так, K.M. Linnet и соавт. продемонстрировали частоту развития синдрома в 1,7 раз выше в изучаемой группе по сравнению с доношенными детьми: рожденные на сроках 34–36 недель гестации формировали патологию в 6,8% случаев, тогда как у доношенных она составила 3,7% [40].

**Поздние недоношенные в отделении патологии новорожденных. Почему задерживается их выписка домой?**

Ведущая причина задержки выписки поздних недоношенных домой из отделения патологии новорожденных (ОПН) – проблемы, связанные со вскармливанием [41]. Обусловлено это следующими особенностями сосательного рефлекса у поздних недоношенных и их последствиями:

1) Ввиду снижения (незрелости) ороторного тонуса нарушена способность создавать адекватное давление в полости рта. В клинической

практике это описывается как «вялое сосание», неспособность высасывать необходимый объем питания. Данное положение приводит к недостаточной прибавке в весе и, соответственно, – задержке выписки.

2) Незовершенная (незрелая) координация между сосанием и глотанием из-за незрелости нервной системы создает предпосылки к срыгиваниям и депривации энергии и жидкости. Вышеописанные особенности созревания нервной системы, важность периода развития головного мозга с 34-й до 37-й недели гестационного возраста достаточно объясняют клиническую картину, которую наблюдают доктора ОПН. Учитывая, что поздние недоношенные часто не способны высасывать и удерживать необходимый объем молока, необходима фортификация их питания, при недостаточной прибавке массы тела увеличение белка до 3–4 г/кг при соответствующей калорической поддержке [13, 41]. Это важно именно в первые недели жизни ребенка, так как в дальнейшем поздние недоношенные имеют нарушения физического развития: они отстают в росте и массе тела от своих сверстников. I.S. Santos и соавт., наблюдая за поздними недоношенными до 2 лет, отметили, что к возрасту 12 и 24 мес частота задержки физического развития значительно превышала показатели доношенных детей. Так, отставание в массе тела в 3,36 раза превышало популяцию доношенных, а снижение роста было в 2,3 раза чаще [42].

В заключение необходимо подчеркнуть, что без сомнения поздние недоношенные требуют выделения их в особую группу риска с первой минуты жизни, прежде всего по респираторной недостаточности, чтобы не упустить время адекватной помощи. Профилактические мероприятия при ведении этих детей помогут избежать ранних и отсроченных осложнений развития дыхательной системы, нервной системы и других негативных последствий. Будущие исследования в этой области позволят ответить на нерешенные вопросы – какова роль антенатальных стероидов на поздних сроках преждевременных родов, каковы эффекты сохранения беременности на поздних сроках на перинатальные исходы – и исключить многие другие сомнения.

**Конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Литература

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Claudia Vera Garcia, Rohde S, Say L, Joy E Lawn. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012; 379: 2162–2172.

2. Langenveld J, Ravelli AC, van Kaam AH, van der Ham DP, van Pampus MG, Porath M, Mol BW, Ganzevoort W. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retro-

spective analysis of a national registry. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205 (6): 540. e1–e7

3. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2009; 123 (1): 109–113.

4. Salem SY, Kibel M, Asztalos E, Zaltz A, Barrett J, Melamed N. Neonatal Outcomes of low-risk, late-preterm twins compared with late-preterm singletons. *Obstet. Gynecol.* 2007; 130 (3): 582–590.

5. Selvan T, Kumar P, Joy LPD Souza, Naresh, Swamy N, Anjan A. Study of Short Term Outcome of Late Preterm Babies. *Sch. J. App. Med. Sci.* 2015; 3 (6A): 2190–2194.
6. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Mathews TJ. Births: final data for 2013. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2015; 64 (1): 1–65.
7. Яфимова Е.А., Кутушева Г.Ф. Медико-социальные факторы, оказывающие влияние на нарушение менструальной функции у девушек-подростков с избыточной массой тела. *Педиатр.* 2015; 6 (1): 71–76.
8. Jain L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure! *American Journal of Perinatology.* 2008; 25 (2): 75–78.
9. Kugelmann A, Colin AA. Late Preterm Infants: Near Term But Still in a Critical Developmental Time Period. *Pediatrics.* 2013; 132 (4): 741–751.
10. Machado Junior LC, Passini Junior R, Rodrigues Machado Rosa I. Late prematurity: a systematic review. *J. Pediatr.* (Rio J.) 2014; 90 (3): 221–231.
11. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-Term Outcomes of Infants Born at 35 and 36 Weeks Gestation: We Need to Ask More Questions. *Semin. Perinatol.* 2006; 30: 28–33.
12. Abe K, Shapiro-Mendoza CK, Hall LR, Satten GA. Late preterm birth and risk of developing asthma. *J. Pediatr.* 2010; 157 (1): 74–78.
13. Софронова Л.Н. Недоношенные дети, рожденные на поздних сроках гестации. *Вестник современной клинической медицины.* 2014; 7 (6): 89–92.
14. Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Ralsanen S, Gissler M, Heinonen S. The burden of childhood asthma and late-preterm and early-term births. *J. Pediatr.* 2014; 164 (2): 295–299.
15. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics.* 2004; 114 (2): 372–376.
16. Engle WA. Morbidity and Mortality in Late Preterm and Early Term Newborns: A Continuum. *Clin. Perinatol.* 2011; 38 (3): 493–516.
17. Spong CY, Mercer BM, Dalton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet. Gynecol.* 2011; 118 (2 Pt 1): 323–333.
18. Jain L. Alveolar fluid clearance in developing lungs and its role in neonatal transition. *Clin. Perinatol.* 1999; 26 (3): 585–599.
19. McIntire DD. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obst. Gynecol.* 2008; 111 (1): 35–41.
20. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2016 update. *Neonatology.* 2017; 111: 107–125.
21. Володин Н.Н. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: Клинические рекомендации. М., 2016.
22. Loftin RW. Late Preterm Birth. *Reviews in Obstetrics and Gynaecology.* 2010; 3 (1): 10–19.
23. Kinney HC, Armstrong DL. Perinatal neuropathology. In: Graham DI, Lantos PE, eds. *Greenfield's Neuropathology.* 7<sup>th</sup> ed. London: Arnold, 2002: 557–559.
24. Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N, Dyet L, Saeed N, Stark J, Maalouf E, Duggan P, Ajayi-Obe M, Hajnal J, Allsop JM, Boardman J, Rutherford MA, Cowan F, Edwards AD. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med.* 2006; 3 (8): e265.
25. Adams-Chapman I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant. *Clin. Perinatol.* 2006; 33 (4): 947–964.
26. Guihard-Costa AM, Larroche JC. Differential growth between the fetal brain and its infra-infratentorial part. *Early Hum. Dev.* 1990; 23 (1): 27–40.
27. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin. Perinatol.* 2006; 30 (2): 81–88.
28. Деев И.А., Куликова К.В., Кобякова О.С., Куликов Е.С., Холопов А.В., Степанов И.А., Антонова И.Н., Быбченко Е.Г., Гольцман К.Е., Доровская Е.Н., Коженикова Е.Н., Ледяйкина Л.В., Макарова Н.А., Пермякова М.А., Попова Н.Г., Страдина А.А., Федорова Л.А., Фоменко А.А., Харитонова Е.С., Ходосевич Е.Б., Чугайнова И.Н. Клиническая характеристика новорожденных с различной массой тела при рождении (результаты многоцентрового когортного исследования). *Педиатр.* 2016; 7 (4): 67–76.
29. Binarbaşı P, Akın Y, Narter F, Telatar B, Polatoğlu E, Ağzikuru T. Mortality and morbidity in late-preterm newborns. *Turk. Arch. Ped.* 2013; 48: 17–22.
30. Rather GN, Jan M, Rafiq W, Gattoo I, Hussain SQ, Latief M. Morbidity and Mortality Pattern in Late Preterm Infants at a Tertiary Care Hospital in Jammu & Kashmir, Northern India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2015; 9 (12): SC01–4.
31. Moster D, Terje Lie R, Markestad T. Longterm medical and social consequences of preterm birth. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (3): 262–273.
32. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for latepreterm infants. *J. Pediatr.* 2009; 154 (2): 169–176.
33. Marret S, Ancel P, Marpeau L, Marchand L, Pierrat V, Larroque B, Foix-L'Hélias L, Thiriez G, Fresson J, Alberge C, Rozé JC, Matis J, Bréart G, Kaminski M; Epipage Study Group. Neonatal and 5 year outcomes after birth at 30–34 weeks of gestation. *Obstet. Gynecol.* 2007; 110 (1): 72–80.
34. Louthrenoo O, Boonchooduang N, Tantiprabha W, Louthrenoo O, Boonchooduang N, Tantiprabha W. Neurodevelopmental Outcome of Late Preterm Infants at 12 Months of Age. *Clinics Mother Child Health.* 2015; 12: 202.
35. Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics.* 2011; 127 (3): e622–629.
36. McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, Johnston L. Early Childhood Development of Late-Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2011; 127 (6): 1111–1124.
37. Huddy CL, Johnson A, Hope PL. Educational and behavioural problems in babies of 32–35 weeks gestation. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* Ed. 2001; 85 (1): F23–F28.
38. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J. Pediatr.* 2008; 153 (1): 5–6.
39. Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability, and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5, and 8 years of age. *Pediatrics.* 2004; 114 (3): 736–743.
40. Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E, Secher NJ, Thomsen PH, Henriksen TB. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch. Dis. Child.* 2006; 9: 655–658.
41. Adamkin DH. Nutritional strategies for very low birth-weight infant. Cambridge: Cambridge University Press, 2009: 209 p. URL: [www.cambridge.org/9780521732468](http://www.cambridge.org/9780521732468).
42. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Barros AJ, Victora CG, Barros FC. Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC Pediatr.* 2009; 9: 71–78.