

## **ВЛИЯНИЕ КОРРИГИРУЮЩЕЙ ТИРОИДНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ С РАЗЛИЧНЫМИ НОЗОЛОГИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОТЕКАЮЩИМИ НА ФОНЕ ТРАНЗИТОРНОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ГИПОТИРОЗА**

Поддержание тироидного гомеостаза у недоношенных новорожденных – задача чрезвычайной важности.

Корректирующая терапия при транзитном неонатальном гипотирозе не только устраняет временную гипофункцию щитовидной железы, но и позитивно воздействует на течение фоновой патологии.

Рассмотрено влияние корректирующей тироидной терапии на симптомы, характерные для транзиторной гипотироксинемии у недоношенных младенцев с различными формами заболеваний.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, транзитный неонатальный гипотироз, тироидная терапия.

Support of thyroid homeostasis in preterm newborns is the task of extraordinary importance. Corrective therapy in the state of transitory neonatal hypothyroidism not only removes the temporal hypofunction of thyroid, but also effects positively on the course of background pathology. The influence of corrective thyroid therapy on the symptoms which are characteristic of transitory hypothyroxinemia in preterm newborn infants with various forms of disease was studied.

Key words: preterm newborns, transitory hypothyroidism, thyroid therapy.

Рост и развитие здорового ребенка, формирование интеллекта, становление центральной нервной системы (ЦНС), иммунитета, репродуктивного здоровья во многом определяется состоянием эндокринной системы, в частности щитовидной железы (ЩЖ). Гипофизарно-тироидная система (ГТС) играет важнейшую роль в регуляции гомеостаза в период новорожденности. Характер и эффективность адаптационных возможностей организма новорожденного ребенка в значительной степени зависят от резервных возможностей ГТС, гормоны которой многосторонне влияют на процессы метаболизма [1, 2, 3, 4]. Преходящее нарушение адаптации ГТС новорожденных в постнатальный период, проявляющееся клиническими и биохимическими признаками гипотироидного состояния, рассматривается как транзитный неонатальный гипотироз (ТГ).

Клиническая картина у новорожденных, проявляющаяся вялостью, мраморностью и пастозностью кожных покровов, плохим аппетитом, срыгиванием, метеоризмом, склонностью к запорам, пролонгированной

желтухой, низкой прибавкой в массе, мышечной гипотонией, анемией, -весьма неспецифична. В ряде случаев на ЭКГ может выявляться удлинение интервала PQ, возможно увеличение размеров ЩЖ [4, 5, 6]. У недоношенных младенцев наряду с вышеперечисленными симптомами может отмечаться пролонгированный отечный синдром, угнетение ЦНС, склонность к длительно сохраняющимся дыхательным расстройствам и гипотермии, брадикардия, нарушение сердечного ритма, возможность развития сердечно-сосудистой недостаточности, парез кишечника [8, 14, 15].

При гормональном обследовании выявляется снижение уровней синтезируемых ЩЖ гормонов: общего тетраiodтиропина Т4 – менее 84 нмоль/л и (или) общего трийодтиропина Т3 – менее 1 нмоль/л [6, 7, 10, 13, 15]. По данным ряда авторов, частота развития ТГ у новорожденных от 1 до 14 %, а у недоношенных – в 3-4 раза чаще. Имеется точка зрения, указывающая на то, что любая патология (гипоксия плода, асфиксия в родах, родовая травма, синдром дыхательных расстройств, желтуха, локализованная инфекция, сепсис, пневмония и др.) может вызвать длительное состояние гипофункции ЩЖ и нарушение баланса всей ГТС [6, 7].

В последние годы в печати все чаще приводятся результаты исследований, свидетельствующие о негативном влиянии ТГ на течение ранней постнатальной адаптации, фоновую патологию новорожденных и состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Установлено, что у новорожденных с ТГ, по сравнению с детьми с эутироидным статусом, выше частота заболеваний, специфичных для перинатального периода [12, 16, 17, 4, 6, 7], а перенесенный в неонатальном периоде ТГ оказывает впоследствии неблагоприятное влияние на ЦНС детей, а также на их физическое развитие [4, 6, 11, 15].

Это является основанием для назначения тироидных препаратов новорожденным с ТГ, особенно глубоконедоношенным [13, 16, 17]. Учитывая, что снижение функции ЦНС усугубляет проявление гипоксии, ацидоза, нарушений со стороны ЩЖ, течение гнойно-септических заболеваний, дыхательных расстройств, гипербилирубинемии и анемии, корригирующая гипотироидное состояние терапия способствует нивелированию вышеуказанных проблем и может существенно повысить эффективность лечения. Между тем, в доступной литературе встречаются единичные работы, в которых произведена оценка влияния тироидной терапии на симптомы, патогномоничные для ТГ, при различных нозологических формах заболеваний у недоношенных новорожденных.

Целью данной работы было определение степени влияния корригирующей тироидной терапии на симптомы и синдромы, присущие транзиторному гипотирозу, у недоношенных младенцев с различной патологией.

#### Материалы и методы

Комплексное клиничко-лабораторное исследование проведено у 156 недоношенных новорожденных, находившихся в отделении выхаживания недоношенных детей № 1 7-й клинической больницы г. Минска. Выделены 5 основных групп детей с различными нозологическими формами инфекционно-воспалительных и неинфекционных заболеваний, протекающих на фоне ТГ. В

каждой из 5 групп была выделена подгруппа младенцев, которым была проведена корригирующая гипотироидное состояние терапия и группа младенцев, не получивших коррекции. Соответственно, подгруппы с коррекцией ТГ обозначались буквой «К», а без коррекции – «НК». вВ 1-ю основную группу вошли 24 ребенка с локализованной гнойной инфекцией (омфалит, конъюнктивит, дакриоцистит, пиодермия); гестационный возраст (ГВ)  $34,39 \pm 0,91$  недель. Подгруппу 1К составили 14, а подгруппу 1НК – 10 детей.

Во 2-ю основную группу вошли 17 младенцев с внутриутробным сепсисом; ГВ –  $33,24 \pm 0,14$  недель. К подгруппе 2К отнесены 9, а к подгруппе 2НК – 8 младенцев.

К 3-й основной группе отнесены 20 детей с врожденной пневмонией; ГВ –  $30,94 \pm 0,18$  недель. Подгруппа 3К оказалась представленной 12-ю, а подгруппа 3НК – 8-ю недоношенными новорожденными.

4-ю основную группу составили 17 младенцев с острой респираторной инфекцией (ОРИ); ГВ –  $34,72 \pm 0,21$  недель. К подгруппе 4К отнесены 9, а к подгруппе 4НК – 8 детей.

К 5-й основной группе были отнесены 16 детей, не имеющих инфекционно-воспалительных заболеваний (недоношенные этой группы страдали неонатальной желтухой разной степени выраженности, а также свойственными недоношенным младенцам неврологическими нарушениями; ГВ –  $34,82 \pm 0,51$  недель. Соответственно, подгруппы 5К и 5НК составили по 8 младенцев.

Эутирокс назначался в дозе 2 мкг/кг в течение 14-16 дней. Все больные получали традиционное лечение, включающее антибиотикотерапию, инфузионную терапию, симптоматическую посиндромную терапию, местное лечение, эубиотики, препараты неврологической реабилитации, физиотерапевтические мероприятия.

Гормонометрия (уровни общих Т4 и Т3) проведена методом радиоиммунного анализа с помощью наборов реактивов ХОП ИБОХ АН РБ. При этом биологическим материалом для исследования являлась сыворотка крови из периферических вен. Забор крови проводился на 7-8 и 21-24 сутки жизни детей. Полученные результаты обрабатывались параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ для медико-биологических исследований «STATGRAPHICS» с расчетом средней арифметической величины ( $\bar{X}$ ), средней ошибки средней арифметической величины ( $S_x$ ), вероятности достоверности сравниваемых величин ( $p$ ). Для определения достоверности различий использовался метод Стьюдента, Фишера и парный метод Вилкоксона-Уитни.

Результаты и обсуждение

Степень влияния корригирующей гипотироидное состояние терапии на присущие транзиторному гипотирозу симптомы у детей с различными нозологическими формами заболеваний отражена в следующих далее таблицах. Как следует из приведенных в табл. 1 данных, сроки восстановления массы при рождении у детей указанных групп на фоне корригирующей терапии и без нее достоверно не отличались. Исключение составила группа 2 (дети с внутриутробным сепсисом), где сроки восстановления массы при рождении на

фоне тиреоидной терапии были менее длительными, чем при ее отсутствии ( $p < 0,05$ ). Во всех исследуемых группах, кроме группы 5 (дети с неинфекционной патологией), были выявлены дети, которым была присуща патологическая потеря массы тела. Данная особенность отмечалась на 12-14 сутки жизни. На фоне начатой на 7-8 сутки корригирующей терапии патологическая потеря массы развилась у достоверно меньшего количества детей с локализованной гнойной инфекцией, внутриутробным сепсисом, врожденной пневмонией (соответственно,  $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ), чем у детей с теми же нозологическими формами заболеваний, но без аналогичного лечения. В группе 4 (дети с ОРИ) на фоне коррекции вторичная потеря массы не отмечалась, в то время как в группе 5 – не была выявлена. Среднесуточная прибавка в массе на фоне проводимой тиреоидной терапии была достоверно выше, чем без нее у детей 1, 2, 3 групп ( $p < 0,05$ ). В группах 4, 5 различий в среднесуточной прибавке в массе на фоне коррекции и при ее отсутствии выявлено не было. К месячному возрасту только у детей группы 5 произошло достижение должествующей прибавки в массе в 100 % случаев независимо от наличия или отсутствия корригирующей терапии. Количество детей 1, 3, 4 групп, достигших должествующей массы к месячному возрасту, получивших эутирокс, было достоверно выше, чем в соответствующих им группах без коррекции (соответственно,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ). В группе 2 достоверных отличий в оценке данного показателя между количеством детей, получивших и не получивших специальное лечение, не было выявлено.

Таблица 1. Динамика массы тела в течение неонатального периода у недоношенных детей с различными нозологическими формами заболеваний, протекающих на фоне гипотиреоидного состояния, при воздействии корригирующей терапии и без нее ( $X \pm Sx$ )

Группы детей	Сроки восстановления массы при рождении (сут.)	Количество детей, имеющих патологическую потерю массы тела (%)	Среднесуточная прибавка в массе за период с 7-8 по 21-24 сутки жизни (г)	Количество детей, достигших должностной массы тела к возрасту 1 месяц (%)
1К	13,44±0,652	21,43±1,071	38,12±2,544	100,0±1,42
1НК	13,98±0,497	33,33±1,462	28,76±2,105	80,0±2,74
p 1К – 1НК		< 0,05	< 0,05	< 0,01
2К	15,07±0,491	44,45±1,321	28,41±2,407	71,78±2,461
2НК	15,94±0,697	62,5±1,62	16,34±1,459	75,0±1,14
p 2К – 2НК	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
3К	16,78±0,814	25,0±1,19	30,76±2,312	83,33±2,442
3НК	16,99±0,747	45,0±2,48	22,81±1,946	75,0±2,19
p 3К – 3НК		< 0,01	< 0,05	< 0,05
4К	11,98±0,571	–	34,15±2,137	100,0±2,11
4НК	11,71±0,497	25,0±1,42	31,19±2,242	87,5±3,24
p 4К – 4НК				< 0,05
5К	11,48±0,487	–	35,24±2,547	100,0±1,27
5НК	11,32±0,572	–	32,49±2,071	100,0±1,14
p 5К – 5НК				

Оценка влияния тиреоидной терапии на сроки эпителизации пупочной ранки и длительность отека у недоношенных новорожденных с различными нозологическими формами заболеваний, протекающих на фоне транзиторного гипотироза, приведены в таблице 2.

Из приведенных в табл. 2 данных следует, что под влиянием корригирующей терапии сроки эпителизации пупочной ранки у детей 1, 2 групп были короче, чем в соответствующих группах детей, в которых не проводилась коррекция ( $p < 0,05$ ). В группах 3, 4, 5 тиреоидная терапия достоверно не влияла на сроки заживления пупочной ранки. Длительность отека под действием корригирующей терапии достоверно уменьшилась у детей 1, 2, 3 групп ( $p < 0,05$ ), а в группах 4 и 5 достоверных изменений выявлено не было.

Таблица 2. Влияние тиреоидной терапии на сроки заживления пупочной ранки и длительность отека у недоношенных детей с различными нозологическими формами заболеваний, протекающих на фоне транзиторного гипотироза ( $X \pm Sx$ )

Группы детей	Время заживления пупочной ранки (сут.)	Длительность отеочного синдрома (сут.)
1К	18,09±0,572	12,28±0,371
1НК	18,97±0,647	13,51±0,296
p 1К – 1НК	< 0,05	< 0,05
2К	18,59±0,407	14,92±0,476
2НК	19,47±0,675	16,19±0,398
p 2К – 2НК	< 0,05	< 0,05
3К	18,34±0,478	15,68±0,411
3НК	18,71±0,594	16,49±0,392
p 3К – 3НК		
4К	16,08±0,471	14,48±0,276
4НК	15,79±0,396	14,54±0,341
p 4К – 4НК		
5К	16,74±0,524	12,24±0,294
5НК	16,07±0,471	11,92±0,307
p 5К – 5НК		

У детей вышеуказанных групп отмечались нарушения функционального характера со стороны ЖКТ, данные о частоте встречаемости которых представлены в таблице 3.

Таблица 3. Частота встречаемости функциональных нарушений ЖКТ к концу неонатального периода у недоношенных детей с различными нозологическими формами заболеваний на фоне транзиторного гипотиреоидного состояния, получивших и не получивших корригирующую терапии ( $X \pm S_x$ )

Группы детей	Нарушение функций ЖКТ (% детей)		
	Срыгивания	метеоризм	запоры
1К	28,57±2,408	42,85±1,341	21,43±1,442
1НК	40,0±2,54	60,0±2,48	40,0±2,54
p 1К – 1НК		< 0,05	< 0,05
2К	33,33±1,492	44,44±3,148	22,22±1,287
2НК	37,5±1,86	62,5±3,41	50,0±2,41
p 2К – 2НК		< 0,01	< 0,01
3К	33,33±2,941	41,67±2,342	25,0±1,44
3НК	25,0±1,34	50,0±2,48	50,0±2,48
p 3К – 3НК			< 0,01
4К	33,33±1,492	44,44±3,148	22,22±1,287
4НК	25,0±1,87	37,5±1,86	50,0±2,48
p 4К – 4НК			< 0,01
5К	37,5±1,86	25,0±1,14	25,0±1,14
5НК	25,0±1,14	50,0±3,17	50,0±3,17
p 5К – 5НК			< 0,01

Из анализа данных, приведенных в табл. 3, следует, что к концу неонатального периода частота склонности к срыгиваниям у детей всех исследуемых групп, получивших и не получивших коррекцию, достоверно не отличалась. Склонность к запорам в 1, 2, 3, 4, 5 группах после проведенной коррекции была достоверно ниже, чем в соответствующих группах без нее ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Частота встречаемости метеоризма в 1, 2 и 5 группах детей, получивших специальную терапию, была ниже, чем в аналогичных группах без таковой ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ). Частота встречаемости данного симптома в 3 и 4 группах не зависела от проведения тиреоидной терапии.

Сведения об особенностях течения неонатальной желтухи у недоношенных младенцев с различными нозологическими формами заболеваний, протекающих на фоне транзиторного гипотироза, получивших и не получивших курс специального лечения, представлены в таблице 4.

Таблица 4. Особенности течения неонатальной желтухи у недоношенных младенцев с различной патологией на фоне транзиторного гипотироза, при воздействии тиреоидной терапии и без нее ( $X \pm Sx$ )

Группы детей	Максимальный уровень общего билирубина (мкмоль/л)	Частота развития 2-ой волны желтухи (%)	Время нормализации общего билирубина (сут.)
1К	207,82±19,431	14,29±1,324	14,71±1,219
1НК	242,71±27,124	30,0±0,431	16,98±2,344
p 1К – 1НК		< 0,05	< 0,05
2К	204,97±10,149	22,22±1,297	20,12±1,342
2НК	291,36±27,112	25,0±1,14	26,08±3,459
p 2К – 2НК	< 0,05		< 0,05
3К	215,78±26,219	16,67±1,492	17,46±1,391
3НК	198,41±40,149	25,0±1,14	17,96±1,062
p 3К – 3НК			
4К	200,74±14,149	22,22±1,297	14,36±1,206
4НК	244,31±20,517	25,0±1,14	15,29±1,142
p 4К – 4НК			
5К	225,36±31,206	–	10,12±0,541
5НК	251,22±27,146	–	9,47±0,492
p 5К – 5НК			

Анализируя данные, приведенные в табл. 4, следует отметить, что максимальный уровень общего билирубина (МУБ) в группе 2 на фоне коррекции был достоверно ниже, чем в соответствующей ей группе детей, которые не получили таковую ( $p < 0,05$ ). Во всех остальных группах МУБ не имел достоверных различий у детей, получивших и не получивших тиреоидную терапию. Вторая волна желтухи достоверно чаще встречалась при отсутствии коррекции, чем на фоне ее проведения у детей с локализованной гнойной инфекцией ( $p < 0,05$ ). Время нормализации уровня общего билирубина

достоверно сокращалось на фоне тиреоидной терапии у детей 1 и 2 групп ( $p < 0,05$ ).

Анализ изменений со стороны сердечно-сосудистой системы показал, что брадикардия, глухость сердечных тонов, изменения на ЭКГ, отмечавшиеся у определенного количества детей каждой из групп, купировались к 15-22-м суткам жизни детей, причем нормализация этих изменений не зависела от проводимой корригирующей терапии. Что касается нарушений со стороны дыхательной системы, то целесообразно рассмотрение длительности сохранения дыхательной недостаточности (ДН) у детей групп 2 и 3, а также наличие апноэтического синдрома у детей в этих же группах и группе 4 как на фоне проводимой корригирующей терапии, так и без нее. Так ДН у детей с внутриутробным сепсисом на фоне коррекции купировалась к  $17,42 \pm 3,481$  суткам, а без нее – к  $17,94 \pm 2,427$  суткам, что достоверно не отличалось. У детей с врожденной пневмонией ДН на фоне коррекции купировалась к  $16,48 \pm 2,356$  суткам, а без нее – к  $24,59 \pm 3,049$  суткам, что имело достоверные различия ( $p < 0,05$ ). Апноэтический синдром в этих группах сопровождал ДН. У детей 4 группы, получивших корригирующую терапию, апноэтический синдром встречался в  $22,22 \pm 1,297$  % случаев, а без специальной терапии – в  $50,0 \pm 2,48$  %, что также достоверно отличалось ( $p < 0,05$ ). Количество детей других групп, имевших данную патологию в позднем неонатальном периоде, было единичным.

Среди неврологических проявлений ТГ объективной оценке подлежат совокупные признаки общей гиподинамии с мышечной гипотонией и гипорефлексией. Дети с данной симптоматикой получили идентичное неврологическое лечение. Тем не менее, на фоне корригирующей гипотироидное состояние терапии невропатологом отмечалась выраженная положительная динамика в вышеуказанной симптоматике. Из 52 недоношенных, получивших корригирующую терапию, четкая тенденция к купированию гипотонии к 20-м суткам жизни наметилась у 33 детей (63,46 %), а из 42 младенцев, не получивших такого лечения – лишь у 14 детей (33,33 %), т. е. на фоне тиреоидной терапии достоверно чаще ( $p < 0,05$ ).

#### Заключение

Проводимая корригирующая гипотироидное состояние терапия оказывает позитивное воздействие на органы и системы недоношенного ребенка, а именно:

1. Происходит ускорение сроков восстановления массы при рождении, снижение частоты вторичной потери массы тела, увеличение среднесуточной прибавки в массе, что способствует достижению должнствующей прибавки массы к возрасту 1 месяц у младенцев с инфекционно-воспалительной патологией.
2. Отмечается ускорение сроков заживления пупочной ранки и сокращение длительности отека у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями.
3. Наблюдается уменьшение склонности к запорам и метеоризму, происходит снижение интенсивности гипербилирубинемии и частоты развития второй волны желтухи, а также достижение более ранней нормализации уровня



общего билирубина как при инфекционно-воспалительной, так и при неинфекционной патологии.

4. Выявлено более раннее купирование дыхательной недостаточности у детей с врожденной пневмонией и снижение частоты апноэтического синдрома у детей с врожденной пневмонией и ОРИ.

5. Отмечается выраженная положительная динамика в неврологическом статусе недоношенных с различной патологией неонатального периода: четкая тенденция к купированию мышечной гипотонии зафиксирована у большего количества детей, получивших коррекцию, чем у не получивших ее.

#### Литература

1. Зубович В.К, Гормональные влияния на организм новорожденного. – Минск, 1989. – 158 с.
2. Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. – 1997. – т. 43, № 3. – с. 3-7.
3. Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология. – Л.: Медицина, 1986. – 312 с.
4. Коваленко Т.В. Неонатальный транзиторный гипотироз: прогноз для здоровья и развития детей // Проблемы эндокринологии. – 2001. – т. 47, № 6. – с. 23-27.
5. Ларичева И.П., Витушко С.А. Ленни В.Г. Гормональная диагностика эндокринопатий в раннем неонатальном периоде // Педиатрия. – 1991, № 5. – с. 16-21.
6. Научно-методические пособия для педиатров и эндокринологов. Возрастные гормонально-метаболические нормативы / Под ред. Ю.А.Князева. – М.: Информационно-издательский дом «Филинь», 1998.
7. Педиатрия: Руководство: Пер. с англ.: кн. 6: Болезни иммунной системы, эндокринно-обменные заболевания, детская гинекология / Под ред.: Р.Е.Бермана, В.К.Вогана. – 2-ое изд. – М.: Медицина, 1994. – 576 с.
8. Тироидный статус у новорожденных детей и детей грудного возраста / В.Г.Пинелис, Е.Н.Арсеньева, Т.Н.Драгунас и др. // Российский педиатрический журнал – 2001, № 5. – с. 38-41.
9. Correlates of low thyroxine values at newborn screening among infants born before 32 weeks gestation / M.L.Reuss, N.Paneth, J.M.Lorenz // Early Hum. Dev. J. – 1997. – V. 20, № 2. – p. 223-233.
10. Fetal thyroid function / J.G.Thoppe-Beeston, K.H.Nicolades, A.M.McGregor // Thyroid. – 1992. – V. 2. – p. 207-217.
11. Fisher D.A. Euthyroid Low Thyroxine (T4) and Triiodthyronine (T3) States in Prematures and Sick Neonates // The Peadiatric Clinics of North America. – 1990. – V. 37, № 6. – p. 1297-1312.
12. Increased mortality in neonates with low thyroxine values / T.D.Marsh, D.Freeman, R.E.McKeown et al. // J. Perinatol. – 1993. – V. 13, № 3. – p. 201-204.
13. L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects / C.Vapholo, P.Aerssens, G.Naulaers et al. // Pediatr. Res. – 1997. – V. 42, № 1. – p. 87-92.

14. Significance of transient postnatal hypothyroxinemia in premature infants with and without respiratory distress syndrom / J.Hadeed, L.D.Asay, A.H.Klein et al. // *Pediatrics*. – 1981. – V. 68, № 4. – p. 494-498.
15. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening / J.E.Frank, J.E.Faix, R.J.Hermos // *J. Pediatr.* – 1996. – V. 128, № 4. – p. 548-554.
16. Transient changes in thyroid function in the neonatal period / G.Bona, M.R.Gallina, M.Zaffaroni // *Ann – Ist – Super – Sanita.* – 1994. – V. 30, № 3. – p. 329-333.
17. Transient hypothyroxinaemia associated with developmental delay in very preterm infants / W.J.Meijer, S.P.Verloove-Vanhorick, R.Brand et al. // *Arch. Dis. Child.* – 1992. – V. 67, № 7. – p. 944-947.