

МАЛКИ ЗА GESTАЦИОННАТА СИ ВЪЗРАСТ ДЕЦА

Таня Златева

Първа детска клиника, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна, Катедра „Педиатрия“,
Медицински университет – Варна

SMALL FOR GESTATIONAL AGE CHILDREN

Tanya Zlateva

First Clinic of Pediatrics, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Малките за гестационната си възраст деца (МГВ) са обект на научен интерес през последният век. От 2013 г. за граница за дефиниране на състоянието се използва 10-и перцентил за ръст и/или тегло спрямо съответната гестационна възраст. Тази специфична популационна група се характеризира с множество ранни и късни усложнения.

Целта на настоящата работа е да разгледа данните в литературата относно честотата, ранните и късните усложнения, свързани с МГВ раждането.

Най-често използваните граници за дефиниране на МГВ дете са 2,3-ти, 3-ти и 10-и перцентил. Използването на различна дефиниция и референтни криви води до голяма разлика в честотата. Представената кохорта се характеризира с множество различни ранни и късни усложнения. От ранните усложнения е важно да бъдат отбелязани смъртността, хипогликемията, хипотермията. Смъртността при тази кохорта може да бъде неколкостратно повишена в сравнение с децата, родени адекватни за гестационната си възраст (АГВ). Хипогликемията, особено пролонгирана и неразпозната, може да доведе до трайни мозъчни нарушения. Хипотермията е по-често срещана в групата на децата, родени МГВ, в сравнение с тези, родени АГВ.

Късните усложнения могат да се развият във всеки етап от живота на родените МГВ. В тази група спадат метаболитните нарушения, хипертонията, преждевременният пубертет и намалената костна плътност. Към момента многократно е доказван повишен сърдечносъдов риск при възрастни, родени МГВ. Проучванията доказват, че родените МГВ е възможно да развият метаболитни усложнения още в ранна детска

ABSTRACT

Small-for-gestational-age (SGA) children have been the subject of scientific interest over the last century. Since 2013, the 10th percentile for height and/or weight for the corresponding gestational age has been used as a cut-off to define the condition. This specific population group is characterized by multiple early and late complications.

The aim of the present paper is to review the data in the literature regarding the prevalence, early and late complications associated with SGA delivery.

The most commonly used cut-offs for defining an SGA child are the 2,3rd, 3rd, and 10th percentiles. Using a different definition and curves results in a large difference in prevalence. The presented cohort is characterized by a variety of early and late complications. Early complications include mortality, hypoglycemia, and hypothermia. Mortality in this cohort can be several times higher compared to children born adequate for their gestational age (AGA). Hypoglycemia, especially prolonged and unrecognized, can lead to permanent brain damage. Hypothermia was more common in the group of children born SGA compared to those born AGA.

Late complications can develop at any stage of a person's life. This group includes metabolic disorders, hypertension, precocious puberty, and reduced bone density. To date, an increased cardiovascular risk has been repeatedly demonstrated in adults born SGA. Studies have shown that those born SGA are likely to develop metabolic complications as early as infancy. The most common metabolic disorders are insulin resistance, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus.

Keywords: small for gestational age children, SGA, prevalence, complications

възраст. Най-често срещаните метаболитни нарушения са инсулинова резистентност, нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет тип 2.

Ключови думи: малки за гестационна възраст деца, МГВ, честота, усложнения

ВЪВЕДЕНИЕ

Децата, родени с малки размери, са обект на научен интерес през последния век (1). Едни от първите учени, занимаващи се с тези проблеми, са Ballantyne, Holt и Babbit (1). Финландският педиатър Arvo Ylppö е първият, който предлага граница от 2,5 kg за децата, родени с ниско тегло. През 50-те години на миналия век се дефинира нова група новородени с малки размери спрямо гестационната си възраст (МГВ) (1). Едни от първите автори с принос в разработката на криви, използващи се и до днес на места, са Lubchenko и Battaglia (2). Проучването, проведено от двамата гореспоменати учени, завършва с алгоритъм за дефиниране на риска от усложнения при МГВ новородени (2).

Дефиниция

С течение на времето в литературата се срещат различни дефиниции за определяне на МГВ деца (3). Най-често тези граници са от 3-ти, 10-и перцентил или <-2 SD (2,3-ти перцентил) (3). През 1995 г. Световната здравна организация (WHO) в препоръките си за провеждане на антропометрия дефинира тези деца като такива, родени с ръст и/или тегло под 10-и перцентил за съответната гестационна възраст (4). Същата дефиниция е използвана и от Lubchenko още през 1967 г. (2).

През 2007 г. е публикуван първият консенсус за наблюдение и лечение на МГВ деца (5). В него граница за определяне на МГВ деца е <-2 SD (2,3 перцентил). Същото определение е използвано и в последния гайдлайн от м. май 2023 г., в който са се включили 26 експерти в областта на МГВ състоянието (6).

През 2003 г. Tanis R Fenton създава своите криви за доносени и недоносени МГВ новородени, използвайки за основа кривите на Babson и Benda (7). Десет години по-късно, при нов анализ на данните, кривите отново са валидирани от екипа (8). Към днешна дата критериите на Fenton за МГВ новородени (граница под 10-и перцентил за ръст и/или тегло спрямо съответната гестационна възраст) са все още актуални.

В литературата понякога понятията МГВ и интраутеринна хипотрофия (ИУХ) се използват еднозначно, въпреки че не са взаимозаменяеми (9). ИУХ се характеризира със забавен интраутеринен растеж, който се доказва чрез най-малко две ехографски измервания (9). Докато ИУХ е пренатална диагноза, базирана на вътреутробния растеж, то МГВ е състояние, диагностициращо се след раждането (9). Затова не всяко дете, родено МГВ, е с ИУХ и не всяка ИУХ води до раждане на МГВ новородено.

Честота

Честотата на МГВ новородените варира в различните държави. Това се дължи както на особени генетични фактори, така и на критериите за дефиниция. Според голям метаанализ върху 22 кохортни проучвания за 2010 г. има 32,4 млн. МГВ новородени, използвайки граница от 10-и перцентил спрямо националите криви на САЩ (10). Тяхната честота варира от 5,3% в Източна Азия до 41,5% в Южна Азия (10). По данни от същия метаанализ 1,2% МГВ новородени за 2010 г. са в Северна Африка (10). Страните с най-голяма честота на МГВ раждания са Пакистан, Бангладеш, Индия (10).

По данни от петото корейско национално изследване на здравето и храненето за периода 2010–2011 г. са открити 11,4% МГВ раждания, използвайки граница от 10-и перцентил и националните си криви (11). Сходна честота открива и Jensen. В своето ретроспективно проучване на недоносени МГВ деца той открива 11,1% МГВ новородени за 6-годишен период (01.01.2010–31.10.2016 г.) в САЩ, използвайки критериите на Fenton (12). По техни данни 29,1% от децата са от азиатски или смесен произход, а близо една трета са кавказци (12).

Метаанализ върху 26 големи проучвания проверява разликата в процента открити МГВ деца при различни референтни скали, а не специализирани за района (13). Така честотата на МГВ ражданията в Непал стига до 72,5% при използване критериите на Skajerven, докато при използване на тези на Lubchenko - 35,7% (13). При

използване на същите критерии за Южна Африка процентът е респективно 78,4% и 40,8%.

Karlberg анализира две големи проучвания - в Хонконг от 1967 г. и в Швеция от 1992 г. (14). При използване на граница от 2,3-ти перцентил честотата спрямо теглото е приблизително 3%, а спрямо ръста - приблизително 4%. При покачване на границата от 10-и перцентил честотата се повишава на 13% (14).

Използвайки граница от $<-2SD$ за периода 2006–2008 г., в Япония откриват 3,5% МГВ деца. Групата се подразделя на МГВ спрямо ръст - 1,5%, спрямо тегло - 1,2%, и спрямо ръст и тегло - 0,8% (15). При използване на същата граница от 2,3-ти перцентил Tamago et al. откриват 3,6% МГВ деца с нисък ръст (16). При подразделяне на групата спрямо тегло, ръст и ръст и тегло честота се променя респективно на 0,8%, 2,2% и 0,6% (16).

Едно от големите проучвания на доносни МГВ деца, родени от едноплодни бременности, е на Йотова от 2002 г. (17). Тя открива 5,19% МГВ деца в почти всички средни училища във Варна при използване на граница от $<-2SD$. По-късно Крумова et al. откриват 12,9% и 14% доносни и недоносни МГВ новородени за 2019 г. и 2020 г. в един родилен дом във Варна, използвайки критериите на Fenton (18).

Рискови фактори за раждане на МГВ дете

Факторите, свързани с МГВ раждане, се разделят в няколко групи - плацентарни, майчини, фетални, фактори от околната среда (ОС). Някои от тях са представени на табл. 1. От факторите на ОС с доказано значение са надморската височина и замърсяването (19). Доказано е, че на всяко повишаване на надморската височина със 100 м теглото нараства с 50 до 150 g (19). Важно значение имат електромагнитните полета, нивото на фини прахови частици, серен диоксид и други (19).

Плацентарната инсуфициенция води до неадекватен пренос на кислород и нутриенти до фетуса, което е в основата за ИУХ (19). Плацентарните аномалии като placenta circumvallata и placenta previa се откриват в около 1% от всички

бременности, а прееклампсията се открива в 3 до 5% (19).

Майчините фактори, свързани с раждане на МГВ дете, са много - ниско тегло на майката, възраст, тютюнопушене, прием на лекарства, инфекции и други. Ниското тегло на майката при забременяване повишава почти двукратно риска от МГВ раждане (17,19). В проучването си Khalil et al. доказват, че МГВ ражданията се увеличават при по-възрастни майки (20). Екипът използва граница от 5-и перцентил за ръст и тегло и открива по-висока честота на МГВ раждания при жени над 40 г. (20). Шведски екип установява връзка между МГВ раждане и пушене на 1 до 19 цигари дневно (21). Екипът открива връзка между липсата на психологически ресурси, ниския социално-икономически статус и МГВ раждането (21).

Отдавна е доказана връзката между МГВ раждането и инфекциите по време на бременността (17,19). Освен TORCH-инфекциите е важно да се отбележат и плазмодийните, както и Zika-вирусът (19). През последните години все повече се изследва има ли връзка между COVID-19 инфекцията, ваксините срещу нея и МГВ раждането. Все още няма единно мнение по горепосочения проблем. Докато учени като Yao не откриват връзка между COVID-19 и МГВ раждането (22), то Некимоğlu открива повишена честота на МГВ раждания след началото на пандемията (23).

Феталните фактори включват многоплодна бременност, пол на плода, както и различни генетични аномалии. Добре известна е връзката между пола и МГВ раждането. Това се наблюдава повече след 32 г. с., като момичетата се раждат с по-ниско тегло и ръст (17). Фетусите от двуплодни бременности се развиват еднакво до 33 г. с. (19). След това в до 25% от случаите се наблюдава дискордантност между размерите (19). Сред най-често срещаните синдроми, свързани с МГВ раждане, са Prader-Willi, Silver-Russell, Temple, Noonan, ахондроплазия и много други (19).

Табл. 1. Фактори, свързани с МГВ раждане

Фактори от ОС	Плацентарни фактори	Майчини фактори	Фетални фактори
Надморска височина	Плацентарни аномалии	Тютюнопушене	Пол
Замърсяване на ОС	Прееклампсия	Прием на някои медикаменти	Двуплодна бременност
		Инфекции (TORCH, COVID)	Генетични аномалии
		Възраст	
		Хронични заболявания	

Ранни усложнения, свързани с МГВ раждане

На първо място сред ранните усложнения е смъртността. По данни на Finken тя е трикратно повишена в сравнение с децата, родени с адекватни размери (АГВ) (19). Рисковото отношение при деца, родени под 10-и перцентил за съответната гестационна възраст, е 1,83 за неонатална смъртност и 1,9 за постнеонатална (19).

В препоръките за хипогликемия при рискови новородени на американската академия по педиатрия Nosagasi открива 12,2% честота на хипогликемиите, като рецидивиращи се наблюдават в 5,3% от случаите (24). Част от причините за настъпване на хипогликемия в изучаваната кохорта са гликогеновото изчерпване, транзиторен хиперинсулинизъм, незрялост на организма и недостатъчна секреция на контрарегулаторни хормони като кортизол (19).

Особеност на МГВ новородените са относително големите размери на главата и по-голямата повърхност на тялото (19,25). Тези размери, заедно с малкото количество кафява мастна тъкан и повишените инсенсбилни загуби, са причина за повишената честота на хипотермия при тези деца (25).

Ewing et al. откриват връзка между МГВ раждане и развитие на респираторен дистрес синдром, гърчове, перинатални инфекции и други (26). Публикация на Fichel Bartal открива повишен риск от хипотермия, проблеми с храненето, както и по-чести хоспитализации при МГВ деца, родени около термин - late-preterm (27).

Проспективно проучване на Murki et al. открива 6,3% МГВ новородени с тежко изоставане в 16 интензивни неонатологични структури за 2-годишен период (28). При коригиране на гестационната възраст и теглото антенаталните параметри, водещи до удължаване на болничния престой, са аномалии на пъпната артерия с 5,6% и ИУХ с 21,6% (28).

По данни на Lee et al. тромбоцитопения се наблюдава в 21,7% от МГВ новородените, докато в групата на АГВ деца - само в 11,7% от случаите (29). По-често майките на новородени с тромбоцитопения са били с прееклампсия, гестационен диабет или такива, които са преживели ИУХ (29). Същото проучване показва по-висока честота на хипогликемиите в МГВ кохортата (29).

Късни усложнения, свързани с МГВ раждане

Късните усложнения, свързани с обсъжданото състояние, могат да възникнат във всеки етап от живота. Още през 20-те и 30-те години на миналия век Barker et al. доказват, че деца, родени с ниско тегло, имат повишен риск от развитие на

коронарна болест на сърцето, захарен диабет, хиперхолестеролемия и други метаболитни заболявания (30). Първоначално хипотезата на Barker става известна като „фетален произход на зрели болести“. Към настоящето се използва терминът „произход за развитие на здравето и болестта“ (Developmental origin of health and diseases, DoHaD) (30). В основата на теорията лежи твърдението, че повишената смъртност и сърдечносъдови заболявания се дължат на лошо хранене и увредено здраве на младите момичета и жени (17).

До момента многократно е потвърждаван повишен сърдечносъдов риск при родените МГВ при достигане на зряла възраст. Тенденция за повишени стойности на кръвното налягане се наблюдава при всички МГВ, но най-вече при недоносените (31). Данни от проучвания доказват, че при МГВ се наблюдава дислипидемия още от ранна детска възраст (32).

Много публикации показват повишен метаболитен риск и риск от развитие на захарен диабет, затлъстяване, особено висцерално, нарушен глюкозен толеранс и др. (17,19). През 2021 г. Manguolo et al. правят проучване сред 710 деца със затлъстяване, разделяйки ги в три групи - МГВ, АГВ и ГГВ. В групата на МГВ децата със затлъстяване се наблюдават както преддиабетни състояния, така и повишен LDL-холестерол с по-висока честота в сравнение с родените АГВ (33).

През 2016 г. Zhao et al. правят метаанализ на данните, публикувани за връзка между МГВ раждания и церебрална парализа (34). Статията открива, че недоносени МГВ деца, родени между 32 и 36 гестационна седмица, имат по-висок риск за развитие на церебрална парализа в сравнение с АГВ недоносени деца (34). Проучване на Lundgren et al. сред 200 000 деца доказва субнормално интелектуално развитие на МГВ възрастни между 18 и 25 г. (35).

През 2021 г. шведски учени оценяват МГВ мъже, родени между 1973 и 1993 г., доказвайки че при тях има повишен риск от хипоспадия, тестикуларен карцином и инфертилитет (36). Сравнявайки две групи (родени в периода 1973–1983 г. и 1984–1993 г.), проучването показва, че мъжете, родени МГВ с ниско тегло или недоносени, имат по-висок риск от инфертилитет в сравнение с родените АГВ (36).

По данни от обзорна статия на Van der Steen близо 20% от децата, родени с нисък ръст, са родени МГВ (37). Проучване на доносени МГВ деца у нас оценява ръста им на 18-годишна възраст, като открива, че 10,9% не са успели да наваксат

в растежа си и остават ниски при почти краен ръст (17). Около 1/3 от всички ниски 18-годишни са родени МГВ (17). По литературни данни близо 90% от децата, родени МГВ, навакват растежа си до 4-годишна възраст (17).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Големите разлики в честотата на МГВ раждания са свързани основно с методите за оценка на параметрите при раждане. Все пак, според последните литературни данни като че ли се очертава реално повишение както сред доносите, така и сред недоносите деца. Раждането на МГВ дете е свързано с ранни и късни усложнения. Навременното откриване и проследяване на тези деца е от изключителна важност както за избягване на ранните и късните последици, така и за намаляване на здравните разходи, свързани с лечение при настъпили усложнения, и за подобряване качеството на живот на засегнатите индивиди.

ЛИТЕРАТУРА

- Hughes MM, Black RE, Katz J. 2500-g Low Birth Weight Cutoff: History and Implications for Future Research and Policy. *Matern Child Health J.* 2017 Feb;21(2):283-289. doi: 10.1007/s10995-016-2131-9. PMID: 27449779; PMCID: PMC5290050.
- Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967 Aug;71(2):159-63. doi: 10.1016/s0022-3476(67)80066-0. PMID: 6029463.
- Zeve D, Regelman MO, Holzman IR, Rapaport R. Small at Birth, but How Small? The Definition of SGA Revisited. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(5):357-360. doi: 10.1159/000449275. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27685026.
- Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995;854:1-452. PMID: 8594834.
- Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):804-10. doi: 10.1210/jc.2006-2017. Epub 2007 Jan 2. PMID: 17200164.
- Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, Mericq V, Rapaport R, Alherbish A, Braslavsky D, Charmandari E, Chernausek SD, Cutfield WS, Dauber A, Deeb A, Goedegebuure WJ, Hofman PL, Isganatis E, Jorge AA, Kanaka-Gantenbein C, Kashimada K, Khadilkar V, Luo XP, Mathai S, Nakano Y, Yau M. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: Etiology and Management From Infancy to Early Adulthood. *Endocr Rev.* 2023 May 8;44(3):539-565. doi: 10.1210/edrv/bnad002. PMID: 36635911; PMCID: PMC10166266.
- Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003 Dec 16;3:13. doi: 10.1186/1471-2431-3-13. PMID: 14678563; PMCID: PMC324406.
- Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013 Apr 20;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59. PMID: 23601190; PMCID: PMC3637477.
- Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec;29(24):3977-87. doi: 10.3109/14767058.2016.1152249. Epub 2016 Mar 7. PMID: 26856409.
- Lee AC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, Adair L, Baqui AH, Bhutta ZA, Caulfield LE, Christian P, Clarke SE, Ezzati M, Fawzi W, Gonzalez R, Huybregts L, Kariuki S, Kolsteren P, Lusingu J, Marchant T, Meriadi M, Mongkolkeha A, Mullany LC, Ndirangu J, Newell ML, Nien JK, Osrin D, Roberfroid D, Rosen HE, Sania A, Silveira MF, Tielsch J, Vaidya A, Willey BA, Lawn JE, Black RE; CHERG SGA-Preterm Birth Working Group. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health.* 2013 Jul;1(1):e26-36. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70006-8. Epub 2013 Jun 25. Erratum in: *Lancet Glob Health.* 2013 Aug;1(2):e76. PMID: 25103583; PMCID: PMC4221634.
- Nam HK, Lee KH. Small for gestational age and obesity: epidemiology and general risks. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Mar;23(1):9-13. doi: 10.6065/apem.2018.23.1.9. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29609444; PMCID: PMC5894562.
- Jensen EA, Foglia EE, Dysart KC, Simmons RA, Aghai ZH, Cook A, Greenspan JS, DeMauro SB. Adverse effects of small for gestational age differ by gestational week among very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019 Mar;104(2):F192-F198. doi: 10.1136/archdischild-2017-314171. Epub 2018 May 5. PMID: 29730594; PMCID: PMC6335180.
- Katz J, Wu LA, Mullany LC, Coles CL, Lee AC, Kozuki N, Tielsch JM. Prevalence of small-for-gestational-age and its mortality risk varies by choice of birth-weight-for-gestation reference population. *PLoS One.* 2014 Mar 18;9(3):e92074. doi: 10.1371/journal.pone.0092074. PMID: 24642757; PMCID: PMC3958448.

14. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Baber FM, Low LC, Yeung CY. Born small for gestational age: consequences for growth. *Acta Paediatr Suppl.* 1996 Oct;417:8-13; discussion 14. doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14284.x. PMID: 9055902.
15. Fujita K, Nagasaka M, Iwatani S, Koda T, Kurokawa D, Yamana K, Nishida K, Taniguchi-Ikeda M, Uchino E, Shirai C, Iijima K, Morioka I. Prevalence of small for gestational age (SGA) and short stature in children born SGA who qualify for growth hormone treatment at 3 years of age: Population-based study. *Pediatr Int.* 2016 May;58(5):372-6. doi: 10.1111/ped.12859. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26617415.
16. Tamaro G, Pizzul M, Gaeta G, Servello R, Trevisan M, Böhm P, Materassi PMA, Macaluso A, Valentini D, Pellegrin MC, Barbi E, Tornese G. Prevalence of children born small for gestational age with short stature who qualify for growth hormone treatment. *Ital J Pediatr.* 2021 Apr 1;47(1):82. doi: 10.1186/s13052-021-01026-3. PMID: 33794966; PMCID: PMC8015030.
17. Йотова В., Ефект от ниските телло и ръст при раждане върху постнаталния растеж и някои маркери на повишен кардиоваскуларен и метаболитен риск у юноши - Автореферат. София, 2002 г.
18. Krumova et al., 4th Summer Discussion of Neonatology, 15-18.06.2022, Avignon, France - e-poster
19. Finken MJJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, Wit JM. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev.* 2018 Dec 1;39(6):851-894. doi: 10.1210/er.2018-00083. Erratum in: *Endocr Rev.* 2019 Feb 1;40(1):96. PMID: 29982551.
20. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Dec;42(6):634-43. doi: 10.1002/uog.12494. PMID: 23630102.
21. Dejin-Karlsson E, Hanson BS, Ostergren PO, Lindgren A, Sjöberg NO, Marsal K. Association of a lack of psychosocial resources and the risk of giving birth to small for gestational age infants: a stress hypothesis. *BJOG.* 2000 Jan;107(1):89-100. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11584.x. PMID: 10645867.
22. Yao XD, Li Y, Jiang H, Ma J, Wen J. COVID-19 pandemic and neonatal birth weight: a systematic review and meta-analysis. *Public Health.* 2023 Jul;220:10-17. doi: 10.1016/j.puhe.2023.04.009. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37201437; PMCID: PMC10121139.
23. Hekimoğlu B, Aktürk Acar F. Effects of COVID-19 pandemic period on neonatal mortality and morbidity. *Pediatr Neonatol.* 2022 Jan;63(1):78-83. doi: 10.1016/j.pedneo.2021.08.019. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34776364; PMCID: PMC8548836.
24. Hosagasi NH, Aydin M, Zenciroglu A, Ustun N, Beken S. Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. *Pediatr Neonatol.* 2018 Aug;59(4):368-374. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.11.009. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29198616.
25. Крумова Д., Златева Т., Ранкова К., Цочев К., Георгиева Р., Йотова В. Начални резултати от лечението с растежен хормон на ниски малки за гестационната си възраст деца. *Известия на Съюза на учените – Варна 2021, 2, 26:27-33.* DOI: <http://dx.doi.org/10.14748/isuvsme.v26i1.8143>
26. Ewing AC, Ellington SR, Shapiro-Mendoza CK, Barfield WD, Kourtis AP. Full-Term Small-for-Gestational-Age Newborns in the U.S.: Characteristics, Trends, and Morbidity. *Matern Child Health J.* 2017 Apr;21(4):786-796. doi: 10.1007/s10995-016-2165-z. PMID: 27502090; PMCID: PMC5728417.
27. Fishel Bartal M, Chen HY, Blackwell SC, Chauhan SP, Sibai BM. Neonatal morbidity in late preterm small for gestational age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Oct;34(19):3208-3213. doi: 10.1080/14767058.2019.1680630. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31645162.
28. Murki S, Vardhelli V, Deshabhotla S, Sharma D, Pawale D, Kulkarni D, Kumar P, Kabra NS, Sundaram M, Plakkal N, Mehta A, Tandur B, Chawla D, Sreeram S, Saha B, Suman Rao PN, Kadam S. Predictors of length of hospital stay among preterm infants admitted to neonatal intensive care unit: Data from a multicentre collaborative network from India (INNC: Indian National Neonatal Collaborative). *J Paediatr Child Health.* 2020 Oct;56(10):1584-1589. doi: 10.1111/jpc.15031. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32658357.
29. Lee E, Lim Z, Malhotra A. Thrombocytopenia in well small for gestational age neonates. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019 Apr;30(3):104-110. doi: 10.1097/MBC.0000000000000802. PMID: 30864963.
30. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016 Jul 14;10:67-83. doi: 10.4137/CMPed.S40070. PMID: 27441006; PMCID: PMC4946587.
31. Willemsen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):452-458. doi:10.1210/jc.2007-1913

32. Iotova V., B. Toshkina, Y.Yotov, I. Stoeva, K.Petrova. V.Tzaneva. Adiponectin is reduced in 10-year-old children born small for gestational age (SGA). *Horm Research* 2006; 65 (suppl 4): PO2-596, p. 173 /45nd Annual Meeting of ESPE, Rotterdam, The Netherlands, June 30-July 3, 2006/
33. Maguolo A, Olivieri F, Zusi C, Miraglia Del Giudice E, Morandi A, Maffei C. The risk of metabolic derangements is higher in children and adolescents with overweight or obesity born small for gestational age. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Jun 7;31(6):1903-1910. doi: 10.1016/j.numecd.2021.02.025. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33941428.
34. Zhao M, Dai H, Deng Y, Zhao L. SGA as a Risk Factor for Cerebral Palsy in Moderate to Late Preterm Infants: a System Review and Meta-analysis. *Sci Rep.* 2016 Dec 13;6:38853. doi: 10.1038/srep38853. PMID: 27958310; PMCID: PMC5153647.
35. Lundgren M, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual performance in young adult males born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res.* 2004 Jun;14 Suppl A:S7-8. doi: 10.1016/j.ghir.2004.03.004. PMID: 15135769.
36. Liffner S, Bladh M, Nedstrand E, Hammar M, Martinez HR, Sydsjö G. Men born small for gestational age or with low birth weight do not improve their rate of reproduction over time: a Swedish population-based study. *Fertil Steril.* 2021 Sep;116(3):721-730. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.078. Epub 2021 Jun 27. PMID: 34187702.
37. van der Steen M, Hokken-Koelega AC. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Jun;45(2):283-94. doi: 10.1016/j.ecl.2016.01.008. PMID: 27241965.

Адрес за кореспонденция:

Таня Златева
Първа детска клиника
бул. „Хр. Смирненски“ 1
Варна, 9000
e-mail: t92@abv.bg