

Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 2

Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская, М.И. Зиборова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Premature birth as a medical and social healthcare problem. Part 2

E.S. Sakharova, E.S. Keshishian, G.A. Alyamovskaya, M.I. Ziborova

Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University

Заболееваемость, смертность, а также частота отдаленных неблагоприятных исходов психомоторного развития находится в обратной зависимости от гестационного возраста ребенка и массы тела при рождении. Поэтому в настоящий момент большое внимание уделяется факторам риска преждевременного рождения (инфекция, преэклампсия, курение и т.д.) и поиску стратегии предотвращения их воздействия.

Исходы развития недоношенных детей зависят от массы тела при рождении, кроме того, влияние оказывает способ родоразрешения и материально-техническое оснащение медицинского учреждения. Частота неврологических нарушений — детского церебрального паралича, нарушений зрения, слуха и вероятность тяжелого течения бронхолегочной дисплазии также находятся в обратной зависимости от гестационного возраста ребенка и массы тела при рождении. В последние годы большое внимание уделяется формированию познавательного дефицита и поведенческих нарушений у недоношенных детей в более старшем возрасте. Показано, что у детей с экстремально низкой массой тела при рождении нарушения развития встречаются в 8–13% случаев. При этом не все повреждения головного мозга имеют клинические проявления в раннем возрасте, а могут иметь отдаленные последствия. Тяжесть познавательных нарушений не всегда соответствует степени структурных повреждений головного мозга, выявляемых при функциональных исследованиях на первом году жизни ребенка.

Ключевые слова: недоношенные дети, причины преждевременных родов, экстремально низкая масса тела при рождении, исходы развития, познавательные нарушения, ретинопатия, бронхолегочная дисплазия, детский церебральный паралич.

Для цитирования: Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Зиборова М.И. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 2. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(4): 37–43. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-37-43

Morbidity and mortality, like a frequency of long-term unfavourable psychomotor developmental outcomes is in inverse relationship with gestational age and birth weight. Now scientists give attention to the risk factors — the infection, preeclampsia, smoking, etc., to look for prevention of premature birth.

The outcome of premature baby depends on the birth weight; the method of labor and the hospital technical support also have an influence. The frequency of neurological impairments — infantile cerebral palsy, visual and hearing disorders, and probability of severe bronchopulmonary dysplasia are also in inverse relationship with gestational age and birth weight. Last decade there are many scientists give attention to the cognitive deficit and behavior disorders in adolescents, born premature. Premature infants with extremely low birth weight have developmental disorders at 8–13%. Not all of cognitive and behavioral problems have symptoms in the first years of life, but have delayed unfavourable effects. The severity of cognitive deficit not always corresponds with structural impairments of brain, detected in functional studies of premature baby in the first year of life.

Key words: premature babies, premature birth etiology, extremely low birth weight, developmental outcomes, cognitive disorders, retinopathy of prematurity, bronchopulmonary dysplasia, cerebral palsy.

For citation: Sakharova E.S., Keshishian E.S., Alyamovskaya G.A., Ziborova M.I. Premature birth as a medical and social healthcare problem. Part 2. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(4): 37–43 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-37-43

Современная стратегия предотвращения преждевременных родов

Известно, что исход неонатального периода зависит от зрелости новорожденного в большей степени, чем от этиологии преждевременного рождения, — риск смерти в перинатальном периоде существенно выше при очень преждевременных родах [1]. Кроме того, в группе детей с экстремально низкой массой

при рождении отмечается больший процент неблагоприятных исходов психомоторного развития. Таким образом, основным фактором риска неблагоприятного исхода недоношенности является гестационный возраст [2].

В связи с этим в настоящее время в акушерстве активно проводится разработка достоверных критериев диагностики угрожающих и начавшихся преждевре-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Сахарова Елена Станиславовна — к.м.н., вед. научн. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., зав. отделом неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Алямовская Галина Александровна — к.м.н., ст. научн. сотр. отделения

неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Зиборова Мария Игоревна — аспирант отделения патологии и физиологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

менных родов. До сих пор угроза прерывания беременности не имеет четких признаков и базируется в основном на жалобах женщины, отмечающей боли внизу живота и в пояснице. Однако наличия этих субъективных ощущений не всегда достаточно для проведения активного терапевтического вмешательства (токолитической терапии гинипралом, сульфатом магния, наложения на шейку беременной матки швов и разгрузочного pessaria), при необоснованной госпитализации увеличивается риск инфицирования беременной и других ятрогенных осложнений [3]. На современном этапе развития медицины для определения и бережного ведения преждевременных родов с целью предотвращения перинатальных потерь активно используется тест на фетальный фибронектин, интранатальное продолжение антенатально начатого токолиза, обезболивание женщины регионарной анестезией, извлечение плода при кесаревом сечении в плодном пузыре, соблюдение тепловой цепочки.

С целью предотвращения другой частой причины преждевременных родов — преэклампсии — исследованы попытки влияния на стиль жизни, отдых, работу, прием лекарств, питание беременной женщины. Но все они неэффективны, за исключением назначения низких доз аспирина и препаратов кальция. С этой же позиции рассматриваются антиоксиданты, но результаты очень дискуссионны, и в некоторых исследованиях показано, что последние, напротив, могут повышать риск преждевременных родов [4].

Учитывая связь преждевременных родов с инфекциями, применение антибиотиков могло бы рассматриваться как профилактическая мера, однако исследования этого не подтвердили. Антибактериальная терапия не предотвращает роды у женщин как с целыми плодными оболочками, так и с их преждевременным разрывом, но может продлить срок беременности [5–7].

Есть предположение, что с повышением риска преждевременных родов связана инфицированность ротовой полости (периодонтит) — бактерии из ротовой полости гематогенно могут привести к хориоамниониту. По некоторым данным санация ротовой полости снижает уровень интерлейкина-6 и риск преждевременного рождения до срока [8].

Гипотетически можно предотвратить такие факторы риска, как курение и наркомания. Установлено, что у женщин, которые бросили курить в интервале между первой и второй беременностью, снижен риск преждевременных родов [9]. Учитывая высокий процент недоношенности среди близнецов, важным является рациональный подход к сохранению нескольких эмбрионов при индуцированной многоплодной беременности.

Выбор способа родоразрешения также обсуждается в качестве превентивной меры, влияющей на исход недоношенности. Есть данные, указывающие

на то, что при массе плода, превышающей 750 г, преимущественно кесарева сечения очевидны — выживаемость недоношенных выше. Однако при рождении в сроке сверхранних преждевременных родов кесарево сечение не гарантирует лучших исходов для младенцев [7–9].

Совершенствование акушерских и неонатальных тактик, оптимизация условий выхаживания и вскармливания привели к значительному снижению частоты тяжелого поражения жизненно важных органов и ЦНС. Все это является следствием улучшения оказания помощи недоношенным детям в первые месяцы после рождения. Следует учитывать, что на исход недоношенности могут влиять материально-технические условия в конкретном медицинском учреждении [6–9].

Проблема преждевременных родов в Российской Федерации усугубляется прежде всего особенностями организации медицинской службы в различных регионах страны. Так, в отдаленных районах с низкой плотностью населения медицинская помощь оказывается на уровне фельдшерско-акушерского пункта, центральной районной больницы — в родовспомогательных учреждениях I–II уровня. В настоящее время во многих областях налаживается система маршрутизации матери и новорожденного ребенка в экстренной ситуации, внедряется планируемый перевод беременных группы высокого риска по невынашиванию в специализированные родовспомогательные учреждения III функционального уровня — перинатальные центры с целью повышения доступности максимальной возможной квалифицированной помощи [10].

Эффективность этих мер иллюстрируют примеры Уральского федерального округа: «отличниками» по перинатальным исходам у новорожденных с массой тела 999 г и менее стали регионы, где налажена маршрутизация: Свердловская, Курганская области, Ханты-Мансийский округ (выживаемость 65%), в то время как в Челябинской области, где только идет строительство перинатального центра и внедряется экстренная транспортировка, доля выживших маловесных новорожденных (999 г и менее) не превышает 40% [11].

Таким образом, профилактика преждевременного рождения становится особенно важной в свете анализа экономических факторов интенсивной терапии новорожденных, родившихся недоношенными: финансовые затраты увеличиваются по мере снижения гестационного возраста. Поэтому предотвращение преждевременных родов не только спасало бы жизни, но и значительно экономило средства [12, 13].

В настоящее время эффективность современной стратегии предотвращения преждевременных родов во всем мире невелика, несмотря на большое количество научных исследований в этой области [14–17]. Однако накопленные знания о факторах риска и биологических механизмах преждевременного рождения

позволяют разрабатывать и совершенствовать методы выхаживания, необходимые для снижения как неонатальной смертности, так и заболеваемости у недоношенных детей.

Исходы развития детей, рожденных недоношенными

Недоношенные дети составляют наиболее уязвимую группу в плане нарушений развития. Большинство из них страдает от множества факторов — дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, инфекций, кровоизлияний в мозг и т.д., которые в старших возрастных периодах становятся основой для формирования хронической патологии. Результаты многочисленных клинических исследований показывают, что степень дисфункции внутренних органов и систем организма напрямую коррелирует с массой тела при рождении и гестационным возрастом ребенка [14].

В настоящее время количество здоровых среди детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, не превышает 10–25%, а процент тяжелых неврологических отклонений (инвалидность с детства), по данным разных авторов, составляет от 12 до 32%. Частота неблагоприятных исходов среди выживших детей с массой тела при рождении до 1500 г достигает 40–50%, повышаясь до 70–90% у детей с массой тела 500–750 г при рождении [16, 17].

Наиболее частая причина инвалидности среди преждевременно родившихся детей — нарушения со стороны нервной системы (детский церебральный паралич, слепота, глухота, умственная отсталость). Риск формирования неврологических отклонений у них в 20–30 раз превышает таковой в общей популяции новорожденных детей [18].

Анализ литературы показывает, что частота возникновения мозговых инсультов у недоношенных детей увеличивается с 1,4 на 1000 у детей с гестационным возрастом более 36 нед до 80 на 1000 у детей с гестационным возрастом менее 28 нед [19]. Тяжелые поражения ЦНС, такие как внутрижелудочковые кровоизлияния 3–4-й степени, в 3 раза повышают риск развития детского церебрального паралича и на 60% увеличивают вероятность получения плохих результатов при тестировании познавательного развития [18, 19]. Общая частота нейросенсорных аномалий, включая детский церебральный паралич, гидроцефалию, микроцефалию, эпилепсию, увеличивается с уменьшением массы тела при рождении и составляет до 20% среди детей с массой тела при рождении менее 1000 г, 14% — с массой от 1000 до 1500 г, 6% — среди детей с массой от 1500 до 2500 г и ниже 5% — среди доношенных детей [19, 20].

Серьезной причиной нарушения развития ребенка является повреждение основных анализаторов нервной системы — слухового и зрительного. Среди сенсорных нарушений первое место в структуре дет-

ской инвалидности по зрению (до 29,6%, по мнению разных авторов) занимает ретинопатия недоношенных — частое заболевание, исходом которого может быть нарушение, варьирующее от корригируемой миопии до двусторонней слепоты [21].

Частота ретинопатий, по данным разных авторов, различна, тяжесть ее обратно пропорциональна массе тела при рождении и сроку гестации, зависит от условий выхаживания новорожденного и наличия сопутствующей соматической патологии. По мере совершенствования тактик выхаживания процент поражения глаз у недоношенных снижается во всем мире. Так, по результатам проведенного метаанализа в различных неонатальных центрах, частота ретинопатий составляла у новорожденных, родившихся с массой тела 501–750 г, 81%, 751–1000 г — 53%, 1001–1250 г — 29%, 1251–1500 г — 14%, частота отслойки сетчатки у детей этих групп — 32, 24, 13 и 5% соответственно [21, 22].

В России в 2007–2009 гг. частота ретинопатий у детей, родившихся с массой тела до 1000 г, достигала 91,3%, 1001–1250 г — 49,6%, 1251–1500 г — 30,1%, 1501–1750 г — 16,4%, 1751–2000 г — 12,5%, более 2000 г — 10,3%. Частота тяжелых исходов данного состояния составляла от 7 до 37,4% в зависимости от срока гестации, региона и доступности профильных центров по выхаживанию и наблюдению глубоконедоношенных детей, из них 10–16% имели тяжелые, инвалидизирующие формы заболевания. Сегодня, несмотря на значительный рост случаев выявления ретинопатии у глубоконедоношенных новорожденных в развитых странах, только 6% детей нуждаются в проведении лечения лазером, а слепота возникает лишь у 2% [10, 11].

Практическое значение в исходах ретинопатии имеет не только формирование слабослышания и слепоты, но и развитие отдаленных осложнений — рефракционных аномалий, косоглазия, атрофии зрительного нерва, снижения остроты зрения. По данным динамического наблюдения, у 139 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 2500 г и гестационным сроком менее 35 нед с ретинопатией различных стадий среди нарушений рефракции преобладала миопия (60,4%), в том числе высокая (25,5%), у каждого пятого ребенка (20,6%) развивалось впоследствии косоглазие (вследствие тракционных изменений сетчатки и эктопии макулы), в 15,4% случаев — нистагм, также отмечалась высокая распространенность атрофии зрительного нерва (24,8%). Указанные нарушения сопровождались снижением остроты зрения до 0,9–0,2 Д при I–II стадиях, при III стадии — до 0,001–0,5 Д. Следует отметить, что особенностью формирования близорукости при ретинопатии является комплексное нарушение сетчатки, стекловидного тела и хрусталика [23, 24].

Нарушения слуха у глубоконедоношенных детей встречаются значительно реже, однако особенности

созревания слухового анализатора присущи большинству из них, так как период формирования слуховой системы, особенно ее рецепторного отдела, приходится на сроки гестации с 20-й по 33-ю неделю [25]. Для глубоконедоношенных детей характерно замедление слухового ответа, разобщение между восприятием и воспроизведением звуков в течение всего первого года жизни. Формирование слухоречедвигательного анализатора в условиях дисфункции стволовых структур, выраженной незрелости артикуляционного аппарата является особым фоном для становления активной экспрессивной речи. Эти закономерности подразумевают обязательное аудиологическое обследование для выявления и своевременной коррекции нарушения слуха на ранних стадиях [26].

В своих работах исследователи выделяют предикторы неблагоприятного психомоторного развития на основании анализа неонатального периода недоношенного ребенка: использование глюкокортикоидов, развитие некротического энтероколита, позднее начало сепсиса, тяжелые внутричерепные кровоизлияния, перивентрикулярные лейкомаляции, мужской пол. При этом выделяют большие и малые поражения ЦНС. К большим поражениям относят детский церебральный паралич, умственную отсталость, слепоту и глухоту. К малым — моторную неловкость, низкую концентрацию внимания, нарушения речи, проблемы обучения [24].

В последние десятилетия особенно растет обеспокоенность специалистов возможными отдаленными нарушениями развития, связанными с недоношенностью. Сообщается о большом количестве социальных, познавательных проблем и трудностей обучения у таких детей, причем некоторые из них проявляются уже после окончания подросткового периода [25].

L. Doyle и P. Anderson проследили развитие недоношенных детей до 8-летнего возраста, сосредоточив внимание на регуляторных процессах, и выявили, что недостаточность вагусной регуляции сердечной деятельности в неонатальном периоде, более выраженная дезорганизация цикла сон—бодрствование, в том числе в неонатальном периоде, снижение эмоциональной регуляции (контроля) в 12-месячном возрасте и уменьшение регуляции внимания в двух-летнем возрасте являются факторами риска нарушений произвольных функций в возрасте 5 и 9 лет [26]. По данным других исследователей, нарушение когнитивных функций в дошкольном возрасте отмечалось у 29—36% глубоконедоношенных детей [26, 27]. Показано, что созревание нервной системы у недоношенных детей имеет выраженные особенности, даже в отсутствие значимых неврологических нарушений. Так, при выписке из стационара в срок, приближенный предполагаемому рождению, реакция ребенка на транспортировку, энтеральное вскармливание, поведение, формирование моторных навыков сильно отличается от таковой у доношенных сверстников [26, 27].

Таким образом, требуется расширение рамок для объяснения несоответствия между диагностированным повреждением структуры мозга привычными методами нейровизуализации и клинической симптоматикой. Известно, что некоторые недоношенные дети с выявленными дефектами ЦНС развиваются по нормам, в то время как другие дети, не имеющие видимых повреждений головного мозга, имеют персистирующий неврологический дефицит. Исследование процессов созревания нервной системы предполагает, что развитие поврежденного мозга есть фиксированный результат инсульта и вмешательства не приведет к восстановлению. Однако, как показали недавние исследования относительно развития детей раннего возраста, образование синаптических связей в головном мозге очень чувствительно к влияниям окружающей среды, что создает возможности для познавательного, двигательного и социального развития [27].

Эти данные еще раз показывают важность теории познавательного развития, которая предполагает влияние индивидуальных мыслительных процессов на формирование поведенческих реакций. Однако спорным является утверждение относительно того, что поведение есть результат не только генетически детерминированного биологического потенциала, но и индивидуальной реакции — восприятия и памяти в зависимости от влияния окружающей среды. Формирование навыка (поведенческой реакции, характерной для данного возраста) основано на интеграции предыдущего опыта со стимулами окружающей среды и условиями, в которых находится испытуемый, что впоследствии влияет на поведение. Развитие представляет собой серию процессов обратной связи, когда постоянное взаимодействие индивида с окружающей средой постепенно формирует его запросы и реакции. В этой связи недоношенные дети могут иметь трудности в возникновении и формировании ответа, в частности вследствие незрелости их нервной системы. Все это влияет на способность ребенка познавать окружающую среду с целью получения впечатлений, необходимых для обучения [28]. Кроме этого, есть и другие факторы, которые могут влиять на взаимосвязь между познавательным развитием и окружающей средой.

Особенности показателей здоровья недоношенных детей

Анализ литературы показывает, что в современный период более 50% глубоконедоношенных детей не имеют тяжелой соматической патологии и социально адаптированы, а к 3 годам у них отмечается чуть большая частота эпизодов нетяжелых респираторных заболеваний. Кроме того, не выявляется разницы в частоте серьезных заболеваний, требующих госпитализации или интенсивной терапии, в показателях физического развития и родительской оценке состо-

яния здоровья относительно доношенных сверстников [24–27]. Однако по-прежнему большое значение среди факторов, определяющих прогноз развития и качество жизни недоношенных детей в неонатальном и последующих периодах, наряду с внутричерепными повреждениями головного мозга, имеют заболевания легких как одна из значимых причин неблагоприятного исхода.

Самой частой причиной смерти недоношенных новорожденных является синдром дыхательных расстройств, в основе которого лежит незрелость легочной ткани, обусловленная недостаточностью синтеза и состава сурфактанта, наряду с последствиями применения длительной искусственной вентиляции легких в виде присоединяющегося инфекционного процесса с развитием трахеобронха и пневмонии, токсическим действием кислорода и баротравмы, осложнением которых может стать формирование бронхолегочной дисплазии. Данная патология встречается у 6,7–49% детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г, наибольший риск поражения имеют дети, родившиеся на 23–26-й неделе гестации [25, 26].

Бронхолегочная дисплазия проявляется дыхательной недостаточностью, гипоксемией, стойкими обструктивными нарушениями и характерными рентгенологическими изменениями. Наиболее часто встречающаяся хроническая легочная патология у глубоконедоношенных детей входит в структуру хронической обструктивной болезни легких у детей раннего и дошкольного возраста [20–24]. Значение перенесенной в неонатальном периоде бронхолегочной дисплазии определяется нарушением в последствии функции внешнего дыхания, в частности гиперреактивностью бронхов и обструкцией дистальных дыхательных путей. Однако развитие бронхиальной астмы в более позднем возрасте не подтверждается рядом исследований, в которых не выявлено четких различий в частоте бронхиальной астмы и атопии среди школьников, перенесших и не имевших в анамнезе бронхолегочной дисплазии [26, 27]. В последние годы получены новые данные о патогенезе формирования бронхолегочной дисплазии, выявлена высокая значимость генетических факторов развития данного состояния (близнецовый метод), что открывает перспективы генной терапии и возможной профилактики данного состояния [19, 20].

В свете формирования соматической патологии у недоношенных детей большое значение имеют особенности физического развития. Так, исследователи, наблюдавшие недоношенных детей от рождения до взрослого возраста, показали, что в первые два года жизни для них характерна задержка развития, затем к 3 годам отмечается «скачок роста» [18–20]. Однако при этом показатели физического развития редко

достигают популяционных нормативов в дошкольном и младшем школьном возрасте. В результате эти дети на протяжении всего периода детства остаются сравнительно низкорослыми и маловесными, при этом сроки вступления в пубертатный период не отличаются от таковых у доношенных сверстников. Исследования установили, что показатели массы в раннем взрослом возрасте у 46% также ниже в сравнении с популяционными, т.е. на 6,5 и 7,1 кг для мужчин и женщин соответственно. В дальнейшем также отмечается диспропорция ростового и весового «скачков», что часто приводит к конституциональным нарушениям, в особенности у женщин. Анализируя возможные причины подобных изменений, авторы говорят о наличии взаимосвязи между низкой массой при рождении и риском поздних метаболических нарушений, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гипертония и сердечно-сосудистая патология [22, 28].

В настоящий момент причины, из-за которых глубоконедоношенные дети имеют разные темпы физического развития, окончательно не ясны. Помимо тяжести состояния при рождении, трудностей вскармливания, рассматриваются эндокринные и наследственные факторы [26]. Риск отставания в физическом развитии значительно увеличивается при наличии у ребенка некротизирующего энтероколита, мальабсорбции и бронхолегочной дисплазии в анамнезе [19, 23, 25].

Таким образом, наиболее частыми соматическими заболеваниями у недоношенных детей раннего возраста являются хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, острые респираторные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, отиты, гипертрофия лимфоидной ткани (аденоидиты, аденоотонзиллиты) [28]. Ученые различных стран мира сходятся во мнении о том, что в результате резкого сокращения срока гестации высоковероятно возникновение повреждения головного мозга, которое, оказывая влияния на актуальное развитие в раннем возрасте, проявляется позднее, т.е. реализуется так называемым спящим дефектом («sleeper effect») [29].

Таким образом, несмотря на постоянное совершенствование акушерских методов, неонатальной тактики выхаживания с увеличением процента выживших недоношенных детей, частота нарушений развития у них существенно не меняется. Поэтому сегодня особенно важно детальное обсуждение медицинских программ как раннего, так и последующего вмешательства, которые могли бы улучшить исходы развития у недоношенных детей, корректируя познавательные и поведенческие нарушения. Данные литературы показывают, что подобных методик много, но нет единого подхода к тактике ведения, продолжительности и интенсивности терапевтического и педагогического воздействий.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Ananth C.V., Wilcox A.J.* Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 2001; 153 (4): 332–337.
2. *Garite T.J., Clark R.H., Elliott J.P., Thorp J.A.* Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191 (3): 700–707.
3. *Радзинский Е.В.* Этапы большого пути. *Status praesens* 2015; 7: 70. [Radzinskiy E.V. Stages of the big way. *Status praesens* 2015; 7: 70. (in Russ)]
4. *Easterling T.R., Carr D.B., Brateng D., Diederichs C., Schmucker B.* Treatment of hypertension in pregnancy: effect of atenolol on maternal disease, preterm delivery, and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2001; 98 (3): 427–433.
5. *McDonald H., Brocklehurst P., Gordon A.* Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD. DOI: 10.1002/14651858. CD000262.pub3.
6. *Kenyon S., Boulvain M., Neilson J.* Antibiotics for preterm rupture of membranes. *The Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD001058. DOI: 10.1002/14651858. CD001058.
7. *French J.I., McGregor J.A., Parker R.* Readily treatable reproductive tract infections and preterm birth among black women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (6): 1717–1726. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.03.004
8. *Michalowicz B.S., Hodges J.S., DiAngelis A.J., Lupo V.R., Novak M.J., Ferguson J.E., Buchanan W. et al.* Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006; 355 (18): 1885–1894. DOI: 10.1056/NEJMoa062249
9. *Cnattingius S., Granath F., Petersson G., Harlow B.L.* The influence of gestational age and smoking habits on the risk of subsequent preterm deliveries. *N Engl J Med* 1999; 341 (13): 943–948.
10. *Байбарина Е.Н.* Служба родовспоможения в Российской Федерации: достигнутые результаты и перспективы развития. *Заместитель главного врача* 2014; 5: 6–14. [Baybarina E.N. The Obstetric Care in Russian Federation: achieved results and developmental perspectives. *Zamestitel' glavnogo vracha* 2014; 5: 6–14. (in Russ)]
11. *Башмакова Н.В.* Сверххранние преждевременные роды: новые результаты. Оптимизация клинических исходов преждевременных родов: опыт Уральского федерального округа. *Status praesens* 2014; 12: 13–23. [Bashmakova N.V. The earliest premature delivery: new results. Optimization of clinical outcomes of premature delivery: Ural Federal department's experience// *Status praesens* 2014; 12: 13–23. (in Russ)]
12. *Platt M.J., Cans C., Johnson A., Surman G., Topp M., Torrioli M.G., Krageloh-Mann I.* Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (< 32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007; 369 (9555): 43–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60030-0
13. *Schmitt S.K., Sneed L., Phibbs C.S.* Costs of newborn care in California: a population-based study. *Pediatrics* 2006; 117 (1): 154–160. DOI: 10.1542/peds.2005-0484
14. *McBurney R.D.* The undernourished full term infant. *West J Surg Obstet Gynecol* 1947; 55: 363–370.
15. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period, and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14.-1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56 (3): 247–253.
16. *Milani S., Bossi A., Bertino E., di Battista E., Coscia A., Aicardi G., Fabris C., Benso L.* Differences in size at birth are determined by differences in growth velocity during early prenatal life. *Pediatr Res* 2005; 57 (2): 205–210. DOI: 10.1203/01.PDR.0000148452.98518.D5
17. *Goldenberg R.L., Davis R.O., Cutter G.R., Hoffman H.J., Brumfield C.G., Foster J.M.* Prematurity, postdates, and growth retardation: the influence of use of ultrasonography on reported gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160 (2): 462–470.
18. *Thompson J.M., Irgens L.M., Rasmussen S., Daltveit A.K.* Secular trends in socioeconomic status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20 (3): 182–187. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2006.00711.x
19. *Schoeman J., Grove D.V., Odendaal H.J.* Are domestic violence and the excessive use of alcohol risk factors for preterm birth? *Trop Pediatr* 2005; 51 (1): 49–50. DOI: 10.1093/tropej/fmh074
20. *Norwitz E.R.* Defective implantation and placentation: laying the blueprint for pregnancy complications. *Reprod Biomed Online* 2006; 13 (4): 591–599.
21. *Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S., King J.F.* Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004659. DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub2
22. *Ehrenkranz R.A., Dusick A.M., Vohr B.R., Wright L.L., Wraga L.A.* Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1253–1261. DOI: 10.1542/peds.2005-1368
23. *Persson P.H., Weldner B.M.* Normal range growth curves for fetal biparietal diameter, occipito frontal diameter, mean abdominal diameters and femur length. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65 (7): 759–761.
24. *Vohr B.R., Allan W.C., Westerveld M., Schneider K.C., Katz K.H., Makuch R.W., Ment L.R.* School — age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 2003; 111: e340–346.
25. *Vohr B.R., Wright L.L., Dusick A.M., Perritt R., Poole W.K., Tyson J.E., Steichen J.J. et al.* Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: 781–789.
26. *Doyle L.W., Anderson P.J.* Improved neurosensory outcome at 8 years of age of extremely low birthweight children born in Victoria over three distinct eras. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F484–488. DOI: 10.1136/adc.2004.063362
27. *Litt J., Taylor H.G., Klein N., Hack M.* Learning disabilities in children with very low birthweight: prevalence, neuropsychological correlates, and educational interventions. *Learn Disabil* 2005; 38: 130–141. DOI: 10.1177/00222194050380020301
28. *Balchin I., Whittaker J.C., Steer P.J., Lamont R.F.* Are reported preterm birth rates reliable? An analysis of interhospital differences in the calculation of the weeks of gestation at delivery and preterm birth rate. *BJOG* 2004; 111 (2): 160–163.
29. *Ross M.G.* Circle of time: errors in the use of the pregnancy wheel. *Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14 (6): 370–372.

Поступила 08.05.17

Received on 2017.05.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.