

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК: 616-053.32: 616 .396

ДОНИЕВА НИГОРА ЯРАШЕВНА

**ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ
ПОЗДНИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

5А510206- Неонатология

Диссертация написана для получения
академической степени магистра

Научный руководитель:

доцент, к.м.н.,: Исмаилова М.А.

Ташкент 2019 год

АННОТАЦИЯ

В Республике Узбекистан за 2015 год из общего числа живорождённых новорожденных недоношенные составили 3,9%.

Преждевременные роды остаются нерешенной проблемой здравоохранения, поскольку они напрямую влияют на перинатальную заболеваемость и смертность. Так, 60-70% младенческих смертей – это ранняя смертность ввиду преждевременных родов.

Последствия преждевременных родов многообразны и зачастую выходят за рамки акушерской науки и практики, являя собой общемедицинскую и социально-материальную проблему.

Целью исследования явилось, изучение клинико-лабораторных исследований особенности адаптации и перинатальные исходы у недоношенных детей 34-37 недель в неонатальном и младенческом возрасте.

Исследование проведено на базе кафедры неонатологии в отделении патологии новорожденных ГПЦ и клинической больницы № 5 города Ташкента.

В результате исследования определилось что, наиболее значимыми факторами, повышающими риск преждевременных родов и определяющими их исход, были отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, высокая частота экстрагенитальной патологии, инфекционные процессы нижнего отдела репродуктивной системы женщины, а также наличие субкомпенсированной и декомпенсированной форм хронической плацентарной недостаточности.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ | 5 |
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР | 9 |
| 1.1. Реформирование сферы здравоохранения. Дальнейшее укрепление здоровья нашего народа, обеспечение воспитания зрелого и гармонично развитого молодого поколения является одним из приоритетных направлений государственной политики..... | 9 |
| 1.2. Современное представление о причинах преждевременных родов, факторах риска их развития..... | 10 |
| 1.3. Этиология и механизмы преждевременных родов..... | 14 |
| 1.4. Комплексная оценка маркеров и методы лечения угрозы преждевременных родов..... | 24 |
| 1.5. Современная стратегия предотвращения преждевременных родов..... | 26 |
| Выводы к главе I..... | 35 |
| ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 36 |
| 2.1. Краткая характеристика обследованных больных..... | 36 |
| 2.2. Методы исследования..... | 38 |
| ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ | 51 |
| 3.1. Клинико-anamнестическая характеристика обследованных женщин..... | 51 |
| 3.2. Клинико-функциональные особенности адаптации раннего неонатального периода у недоношенных детей..... | 59 |
| 3.3. Оценка выхаживания и перинатальных исходов у новорожденных детей гестацией 34 0/7 до 36 6/7 недель в неонатальном периоде..... | 65 |

| | |
|--|--------|
| 3.4. Анализ летальных перинатальных исходов поздно-недоношенных детей с использованием матрицы BABIES в городском родильном комплексе (ГРК)..... | 70 |
| Выводы к главе III..... | 78 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 80 |
| ВЫВОДЫ | 85 |
| НАУЧНО ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ | 86 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ | 87 |
| СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ | 88 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 89-100 |

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БВ – бактериальный вагиноз

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ДК – дендритные клетки

ДЦП – детский церебральный паралич

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

КТРГ - кортикотропин релизинг-гормон

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии
новорожденных

17-ОПК – 17-оксипрогестерона капроат

ПР – преждевременные роды

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

РДС – респираторный дистресс синдром

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Частота преждевременных родов в мире колеблется в пределах 5-10% и, несмотря на повсеместное внедрение в медицинскую практику новейших перинатальных технологий, не имеет тенденции к снижению. Это обусловлено высокой частотой экстрагенитальной патологии среди беременных женщин, широким использованием вспомогательных репродуктивных технологий и ростом числа многоплодных беременностей. Кроме того, использование современного диагностического оборудования и разработка ранних прогностических критериев неблагоприятных исходов у плода обеспечивает возможность своевременного выявления плодов высокого перинатального риска (задержка роста плода, пороки и аномалии развития, внутриутробная асфиксия), что также нередко является причиной досрочного родоразрешения [11].

В 2016 году, согласно самому последнему изданию Глобальной Оценки Здоровья от Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ведущими причинами смерти среди детей до 5 лет являются осложнения преждевременных рождений (18%), пневмонии (16%), внутриутробные заболевания (12%), врожденные аномалии (9%), диареи (8%), неонатальный сепсис (7 %) и малярия (5 %). Неонатальные причины составили до 44 % в структуре детской смертности, из них до 80 % это маловесные и недоношенные дети. [49]

Несмотря на современные методы диагностики и лечения угрозы преждевременных родов, их уровень не только не снижается, но в некоторых странах, таких как США, Великобритания, Франция [31] и Россия даже увеличивается [13].

Пролонгирование беременности даже на 48 ч, а этого времени достаточно для проведения профилактики РДС плода, позволяет

улучшить перинатальные исходы на 5% [52, 67], спасает жизнь многим недоношенным детям, избавляет некоторых из них от пожизненной инвалидности. Именно поэтому так важно своевременно применять максимально эффективную терапию, направленную на пролонгирование беременности (токолитическую терапию).

Преждевременные роды остаются нерешенной проблемой здравоохранения, поскольку они напрямую влияют на перинатальную заболеваемость и смертность. Так, 60-70% младенческих смертей – это ранняя смертность ввиду преждевременных родов.

Последствия преждевременных родов многообразны и зачастую выходят за рамки акушерской науки и практики, являя собой общемедицинскую и социально-материальную проблему.

Цель исследования.

Изучить клиничко-лабораторные особенности адаптации и перинатальные исходы у недоношенных детей 34-37 недель в неонатальном возрасте.

Задачи исследования.

1. Изучить перинатальные факторы риска рождения недоношенных новорожденных 34-37 недель гестации.
2. Определить клиничко-функциональные особенности адаптации раннего неонатального периода и заболеваемость у недоношенных детей.
3. Провести сравнительную оценку клинического течения пограничных состояний и перинатальных исходов недоношенных детей 34-37 недель относительно доношенных в течении первого года жизни

Материалы исследования.

Исследование проводилось на базе ГПЦ и 5 городской больницы города Ташкента. В исследовании проведено наблюдение 90 новорожденных детей, из них 40 поздно недоношенные дети 34-37 недель гестации, 25 с

умеренной степенью недоношенности дети 29-33 недель гестации, 25 условно здоровые доношенные дети от физиологических беременности и родов без факторов риска в перинатальном периоде с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов, со сроком гестации от 38 -42 недель гестации.

Также проведен сравнительный анализ статистических показателей Городского Перинатального Центра №1 г. Ташкента за три месяца 2018 года по структуре заболеваемости и объему вмешательств в выхаживании новорожденных детей в неонатальном периоде. Количество родов за период исследования составило 1605, из них живорожденных было 1589 детей (99,0%). Доношенных живорожденных было 1401 (88,2%), соответственно количество недоношенных живорожденных составило 188 (11,8%). Из общего числа недоношенных детей поздно-недоношенные дети 34 0/7 недель до 36 6/7 составили 145 новорожденных и 43 недоношенных детей были при сроке гестации ниже 34 недель.

В исследовании проанализированы статистические показатели смертности 88 новорожденных за период 2016-2017 года в ГРК г Ташкента, с использованием инновационного инструмента оценки летальных случаев - матрицы BABIES , рекомендованного ВОЗ, 2005 года.

Методы исследования.

1. Проведён анализ анамнестических данных, историй развития новорожденных Ф.097/х и историй болезни Ф.003/х.

2. Клиническое обследование новорожденных.

Оценка общеклинического состояния новорожденных в том числе антропометрические исследования, принятые в Узбекистане.

3. Лабораторные исследования:

- общий анализ крови, мочи, кала,
- биохимические исследования, глюкоза в крови,

4. Инструментальные исследования (НСГ, R-графия, УЗИ внутренних органов).

5. Анализ статистических показателей неонатальной смертности с использованием матрицы BABIES.

Научно практическая значимость работы.

Проведенное исследование даёт возможность прогнозировать риск развития преждевременных родов у группы женщин на этапе планирования и в ранние сроки беременности, что позволит более обоснованно выбирать тактику ведения пациенток и проводить профилактические мероприятия до развития клинических признаков угрожающих преждевременных родов и связанных с ними перинатальных и отдаленных осложнений.

Поздний и ранний репродуктивный возраст, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, неблагоприятные социально-экономические условия жизни матери, являются статистически значимыми факторами, ассоциированными с преждевременными родами.

Опубликованность результатов исследования.

По теме магистерской диссертации опубликовано 3 тезиса и 3 статьи.

Структура и объём магистерской диссертации.

Магистерская диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 99 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 14 таблицами и 11 диаграммами, библиография содержит 105 источника, из них 30 отечественной, и 65 зарубежной литературы.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Реформирование сферы здравоохранения.

Дальнейшее укрепление здоровья нашего народа, обеспечение воспитания зрелого и гармонично развитого молодого поколения является одним из приоритетных направлений государственной политики.

Так, в настоящее время в нашей стране уделяется серьезное внимание созданию самых совершенных и современных условий, дальнейшему повышению качества медицинских услуг. Президент нашей страны Шавкат Мирзиёев в каждом своем выступлении, на встречах еще и еще раз отмечает, что для того чтобы наш народ был доволен жизнью, прежде всего, необходимо удовлетворить его потребности в качественных медицинских услугах.

Реформирование сферы здравоохранения является одним из важных направлений государственной политики, - сказал Шавкат Мирзиёев. - В нашей стране уделяется особое внимание дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения, стимулированию труда медицинских работников, широкому внедрению современных технологий и методов лечения.

Последовательно продолжается системная работа, осуществленная под руководством Первого Президента нашей страны Ислама Каримова по повышению уровня и качества жизни народа, охране материнства и детства, воспитанию здорового гармонично развитого поколения, повышению качества медицинских услуг. В результате проведенных в годы независимости широкомасштабных реформ кардинально изменилась система здравоохранения. Законом Республики Узбекистан "Об охране здоровья граждан" гарантировано предоставление населению качественных медицинских услуг.

Под председательством Президента Республики Узбекистан Шавката Мирзиёева 12 декабря 2017 года состоялось совещание, посвященное

актуальным вопросам сферы здравоохранения нашей страны.

Обеспечение гарантий счастливой и благополучной жизни, защита прав и свобод граждан являются приоритетными направлениями реализуемой государством политики. Дальнейшее улучшение охраны здоровья населения, обеспечение его удовлетворенности деятельностью медицинской системы – наша важнейшая задача, сказал Президент нашей страны.

В системе здравоохранения осуществляется широкомасштабная работа. Был принят ряд указов и постановлений Президента по развитию и кардинальному реформированию этой сферы. Приоритетными направлениями проводимой работы определены деятельность первичного звена медицинского обслуживания, экстренной и скорой медицинской помощи, специализированной медицинской службы, частная медицина, охрана репродуктивного здоровья и другие.

По сравнению с 2016 годом наблюдаются явные изменения. Увеличено финансирование здравоохранения на 40%. В 2018 году на здравоохранение выделено около 10 трлн. сум, что больше на 40% по сравнению с 2017 годом – 6,7 трлн. сум. В текущем году количество семейных поликлиник увеличилось на 793. Организованы круглосуточно работающие 793 сельские семейные поликлиники, при которых открыты пункт скорой медицинской помощи и дневной стационар. Резко сократилось заболевание туберкулезом.

Также поставлена задача по разработке плана комплексных мер по охране материнства и детства с учетом совершенствования оказания перинатальных услуг беременным женщинам, снижения смертности матерей, новорожденных и детей, предотвращения рождения детей с врожденными пороками и наследственными заболеваниями, укрепления материально-технической базы родильных комплексов и детских больниц, оснащения их современным оборудованием.

Так, когда речь идет о здоровье населения, интересах людей, благосостоянии народа, этот вопрос всегда будет оставаться в центре внимания. (Мирзиёев. Ш.М. 12 декабря 2017 года.)

1.2. Современное представление о причинах преждевременных родов, факторах риска их развития.

Частота преждевременных родов в мире колеблется в пределах 5-10% и, несмотря на повсеместное внедрение в медицинскую практику новейших перинатальных технологий, не имеет тенденции к снижению. Это обусловлено высокой частотой экстрагенитальной патологии среди беременных женщин, широким использованием вспомогательных репродуктивных технологий и ростом числа многоплодных беременностей. Кроме того, использование современного диагностического оборудования и разработка ранних прогностических критериев неблагоприятных исходов у плода обеспечивает возможность своевременного выявления плодов высокого перинатального риска (задержка роста плода, пороки и аномалии развития, внутриутробная асфиксия), что также нередко является причиной досрочного родоразрешения. (Козлов П.В., Иванников Н.Ю., Кузнецов П.А., Богаева И.И. 2015.)

Терминология и классификация.

Недоношенным считается ребенок, рожденный на сроке менее 37 полных недель беременности (до 259-го дня) и имеющий все признаки незрелости [10].

По срокам гестации, в соответствии с рекомендациями ВОЗ преждевременные роды делят на очень ранние – на сроке 22–27 нед; ранние – на сроке 28–33 нед; преждевременные – на сроке 34–37 нед [10]

Термин «Поздний недоношенный» из-за их относительной физиологической и метаболической незрелости, даже несмотря на то, что они часто имеют размер и вес как у некоторых доношенных детей заменил название «почти доношенный», так как термин неверно подразумевает, что эти дети «почти доношенные» и требуют только

регулярного ухода за новорожденными. (Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. 2014)

В настоящее время в современной клинической практике для установления срока беременности используется максимально точный метод ультразвукового сканирования, погрешность расчета при этом 2–3 дня [6–9]. Доказано, что скорость роста плода, особенно на ранних сроках беременности, постоянна, а длина бедра, бипариетальный размер головы, копчико-теменной размер, диаметр грудной клетки и живота – пропорциональны неделям внутриутробной жизни.

Общепринятой является классификация преждевременных родов в соответствии со сроком гестации:

- от 22 недель до 28 недель (27 недель 6 дней включительно) - сверхранние преждевременные роды, 5% всех преждевременных родов по данным литературы. При этом новорожденные являются глубоко недоношенными, имеют экстремально низкую массу тела (до 1000 г), выраженную незрелость легких. Показатели заболеваемости и смертности новорожденных крайне высокие.
- от 28 недель до 30 недель 6 дней - ранние преждевременные роды, около 15% всех преждевременных родов. Для новорожденных характерна очень низкая масса тела (до 1500 г), легкие плода незрелые, с помощью кортикостероидов удается добиться их ускоренного созревания. Исход родов для плода и постнатальный прогноз более благоприятны.
- от 31 недель до 33 недели 6 дней - преждевременные роды, около 20% всех преждевременных родов. У новорожденных имеет место недоношенность средней степени.
- от 34 недель до 36 недель 6 дней - поздние преждевременные роды, до 70% всех преждевременных родов. Легкие плода практически зрелые и не требуют введения средств для стимуляции созревания (сурфактанта). Инфекционная заболеваемость новорожденных, родившихся в 34-37

недель беременности, значительно ниже, чем родившихся в более ранние сроки. Пролонгирование беременности при этом сроке не оказывает существенного влияния на показатели смертности новорожденных

Преждевременные роды являются одной из основных проблем современного акушерства во всем мире. По данным Всемирной Организации Здравоохранения ежегодно во всем мире рождается 12,9 миллионов (9,6%) недоношенных новорожденных. (Bulletin of the World Health Organization 2010).

Известно, что у человека беременность в среднем длится 282–283 дня (40 нед). Для определения предполагаемого срока родов к дате последней менструации женщины обычно прибавляют 280 дней; ошибка вычисления при этом достаточно велика и составляет 1–2 нед. В настоящее время доказано, что скорость роста плода, особенно на ранних сроках беременности, постоянна, а длина бедра, бипариетальный размер головы, копчико-теменной размер, диаметр грудной клетки и живота – пропорциональны неделям внутриутробной жизни. Поэтому в настоящее время в современной клинической практике для установления срока беременности используется максимально точный метод ультразвукового сканирования, погрешность расчета при этом 2–3 дня [6–9]. Недоношенным считается ребенок, рожденный на сроке менее 37 полных недель беременности (до 259-го дня) и имеющий все признаки незрелости [10]. По срокам гестации, в соответствии с рекомендациями ВОЗ преждевременные роды делят на очень ранние – на сроке 22–27 нед; ранние – на сроке 28–33 нед; преждевременные – на сроке 34–37 нед [10].

В России в зависимости от срока беременности для характеристики недоношенности используют классификацию А.И. Хазанова (1987):

I степень – 37–35 нед; II степень – 34–32 нед; III степень – 31–29 нед; IV степень – 28 нед и менее [11].

В странах Европы применяется другая классификация распределения преждевременно родившихся детей в зависимости от срока гестации: 34–36 нед – поздняя или пограничная степень недоношенности (late preterm/borderline preterm);

32–33 нед – умеренная степень недоношенности (moderate prematurity);

28–31 нед – глубокая или очень низкая степень недоношенности (severe prematurity);

менее 28 нед – экстремально низкая степень недоношенности (extremely preterm).

По массе тела при рождении новорожденные распределяются следующим образом: менее 2500 г – низкая масса; менее 1500 г – очень низкая; менее 1000 г – экстремально низкая [12, 13].

В течение последних 40 лет частота преждевременных родов во всех странах менялась мало и составляет около 10% от числа всех родившихся детей, несмотря на широкое внедрение превентивных мер в отношении невынашивания [14].

По данным США, показатель недоношенности за последние 10 лет равен в среднем 10,1%, в Великобритании – 7,8%, во Франции – 7,2%, в Германии – 9–10%, в Норвегии – 7,9%, в Венгрии и России – 10% [15, 16].

Постоянным остается и число как ранних, так и сверхранних преждевременных родов (22–28 нед.). В общей популяции этот показатель составляет около 1%, обеспечивая примерно половину всех перинатальных потерь [14]. В России доля детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, составляет 2,2%, однако процент новорожденных с

массой тела менее 999 г при этом колеблется от 0,25 до 0,5% [17].

Однако на фоне совершенствования тактики выхаживания выживаемость

недоношенных детей растет с каждым годом. В настоящее время в развитых странах, перешедших на критерии живорождения ВОЗ более 30 лет на-

зад, среди детей с массой тела до 500,0 г выживают 10–12%, от 500,0 г до 749,0 г – 50%, от 750,0 г до 1000,0 г – около 80-85% [3–5].

1.3. Этиология и механизмы преждевременных родов.

В настоящее время существуют два принципиально разных варианта преждевременных родов: самопроизвольные и индуцированные. Большинство родов имеет спонтанную природу, как правило, вследствие преждевременного вскрытия плодного пузыря или из-за отслойки аномально расположенной плаценты. Другая часть преждевременных родов индуцирована по медицинским показаниям по состоянию матери или плода, в основном из-за преэклампсии [20].

Приблизительно треть преждевременных родов обусловлена генетическими факторами [21–23]. Многочисленные наблюдения показывают, что наличие преждевременных родов в анамнезе женщины повышает риск повторного невынашивания, особенно в случае рождения ребенка ранее 31 нед гестации [24].

Преэклампсия в предыдущих родах также увеличивает этот риск. Кроме того, вероятность рождения недоношенного ребенка выше среди женщин, которые сами родились преждевременно (6,9%) и имели низкую массу при рождении (7,3%) [24, 25]. Эти механизмы не изучены, но некоторые исследователи предполагают развитие аутоиммунного процесса, ведущего к реакции отторжения и прерыванию беременности. Так, генотип промоутерного гена для интерлейкина-6, регулирующего ответ на стрессорные стимулы, и гена-антагониста рецептора интерлейкина-1, отвечающего за продолжительность и тяжесть воспалительной реакции, в 1,5–2 раза чаще был обнаружен у женщин, родивших недоношенных детей [25, 26].

Полиморфизм иммунорегуляторных генов, кодирующих интерлейкин-10 и манозосвязывающий протеин 2 (MBL-2), может повышать риск развития хориоамнионита, особенно у женщин, получающих мало фолатов с пищей. Хориоамнионит ведет к развитию стресса у плода с вовлечением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; высвобождение кортизола у плода в ответ стимулирует выброс простагландинов и способствует разрыву плодных оболочек – риск рождения до 37 нед при хориоамнионите возрастает в 10 раз [26].

Исследования показывают, что связь внутриутробных инфекций с преждевременными родами обусловлена воспалением [24]. Бактериальная колонизация и высвобождение токсинов активируют продукцию цитокинов, таких как фактор некроза опухолей и интерлейкин-6. Цитокины стимулируют продукцию простагландинов в хориоамниотических мембранах и плаценте, приводя к инфильтрации нейтрофилов; активация металлопротеаз ведет к ослаблению хориоамниотических мембран и укорочению шейки матки.

Простагландины также стимулируют сокращение миометрия, что способствует разрыву плодных оболочек и преждевременным родам.

При бактериальном вагинозе, внутриматочных бактериальных процессах, а также инфекциях, локализованных в других органах (например, при парадонтите), риск невынашивания возрастает в 2 раза, увеличивается вероятность рождения до 27 нед гестации. При этом основная роль принадлежит бактериальной флоре [27].

Роль вирусов известна меньше, однако парвовирус В19 может увеличивать риск спонтанных абортов на любых сроках – иммуноглобулины М к парвовирусу определялись у 13% преждевременно родивших женщин и только у 1,5% женщин, родивших в срок [28].

Сосудистый механизм. Преэклампсия и отслойка плаценты – осложнения беременности, которые часто приводят к индуцированным

по медицинским показаниям родам. Однако оба эти осложнения могут быть следствием нарушения плацентарного кровотока. Преэклампсия встречается у 3–5% беременных женщин и является комплексом осложнений, которые начинаются в критические периоды имплантации и плацентации [24].

Отслойка плаценты осложняет от 0,5 до 1% беременностей. Отслоение плаценты от стенки матки клинически сопровождается болью в животе, кровяными выделениями, характерной ультразвуковой картиной. Исход при этом зависит от степени страдания и гестационного возраста плода на момент отслойки [25].

В индустриально развитых странах на долю преждевременных родов приходится 70% случаев неонатальной смертности и более 75% неонатальной заболеваемости, в том числе осложнения, ведущие к таким отдаленным последствиям, как бронхопульмональная дисплазия, детский церебральный паралич, слепота, глухота, нарушение интеллекта, характеризующееся задержкой интеллектуального развития и получения навыков социальной адаптации вплоть до полной неспособности к таковым, а также инвалидности [63]. Преждевременные роды являются «большим акушерским синдромом» с вовлечением отцовских, материнских, плодовых и эпигенетических факторов [67].

Известно, что доказанными факторами риска преждевременных родов являются преждевременные роды в анамнезе, поздние (после 20 недель) потери беременности, выскабливания полости матки, а также операции на шейке матки (конизация, ампутация). Вероятность преждевременных родов с 95% ДИ при одноплодной беременности после 1–2 искусственных абортов и более в анамнезе составляет 1,89 (1,7–2,11), 2,66 (2,09–3,37) и 2,03 (1,29–3,19) соответственно. Наличие одних преждевременных родов в анамнезе увеличивает их риск в последующем в 4 раза, двух преждевременных родов – почти в 6 раз.

Вместе с тем исследования последних лет показали, что предрасположенность к развитию преждевременных родов может быть обусловлена взаимодействием средовых и генетических факторов риска (Romero R, 2010). Генетический вклад матери в развитие ПР описан многими исследователями [22, 37]. Наиболее изученным генетическим фактором риска развития преждевременных родов являются единичные однонуклеотидные замены (SNP) в различных генах, которые могут, как изменять уровень экспрессии гена, так и влиять на свойства конечного белкового продукта. В генетических ассоциативных исследованиях, организованных по типу случай-контроль, оцениваются кандидатные гены, связанные с различными патогенетическими механизмами, вовлеченными в процесс спонтанных преждевременных родов, таких как воспаление и инфекция, реакция на стресс, функциональная недостаточность прогестерона, ремоделирование соединительной ткани, контрактильность матки, плацентарная функция [12, 67].

Одним из важнейших факторов, традиционно относящихся к средовым воздействиям, является инфекция, обуславливающая около 30% всех случаев спонтанных преждевременных родов [49]. Проникновение инфекционных агентов в матку приводит к активизации цитокинового каскада, который инициирует сократительную деятельность миометрия. Однако, учитывая низкую эффективность антибактериальных препаратов в предотвращении преждевременных родов, можно предположить, что инфекционный агент выполняет скорее роль триггера, который запускает каскад воспалительных реакций. Активация иммунной системы в норме носит защитный характер и способствует элиминации возбудителя. Гипо- и гиперреактивность иммунной системы вызывает патологические реакции в материнском организме, которые могут приводить к развитию осложнений беременности и/или к преждевременному ее завершению. Снижение или повышение

экспрессии цитокинов генетически запрограммировано, определенный аллельный вариант гена оказывает влияние на уровень его экспрессии и функциональные возможности. Результаты многочисленных исследований, проводимых в разных странах свидетельствуют о большой генетической гетерогенности разных популяций, что необходимо учитывать при анализе генотипическо-фенотипических ассоциаций. Известно, что частота преждевременных родов среди афро-американской популяции почти в 2 раза больше, чем среди европейской (National Center for Health Statistics 2006). Расово-этнические различия могут быть связаны не только с разным социально-экономическим статусом, особенностями поведения и климатическими условиями проживания [12, 15, 29,46], но и с генетической гетерогенностью [12, 25]. С одной стороны, частота встречаемости определенных генотипов отличается у женщин разных этнических групп, а с другой, - показано, что один и тот же аллель может быть ассоциирован с противоположными биомолекулярными эффектами у женщин разных этнических групп [7, 16, 28].

Адекватная оценка вероятности наступления преждевременных родов – одна из самых сложных задач современного акушерства. Жалобы на «тянущие боли в нижних отделах живота», предъявляемые пациенткой, не достаточно для постановки диагноза «угрожающих преждевременных родов» и отнесения ее в группу высокого риска. И хотя традиционными клиническими признаками угрозы преждевременных родов считаются регулярные маточные сокращения, сопровождающиеся динамическим укорочением шейки матки и раскрытием маточного зева, эти критерии имеют низкую специфичность и чувствительность. Ежедневный клинический опыт показывает, что примерно у 50% женщин, госпитализированных с диагнозом «преждевременные роды», беременность удается пролонгировать вплоть до доношенного срока [61]

Анамнестические факторы риска Исследователи выделяют ряд анамнестических признаков со стороны матери, по которым можно определить вероятность преждевременных родов. К этим признакам относятся возраст, этническая принадлежность и социально-экономическое положение матери, ее психологические особенности, характер ее питания, вредные привычки и опасные формы поведения, акушерский анамнез, особенности течения данной беременности, инфекционные заболевания. Исследования Marisa et al.[11] на тайской популяции показало, что возраст до 20 и старше 35 лет оказался достоверным фактором риска развития преждевременных родов, причем ранний возраст ассоциирован с риском спонтанных и очень ранних преждевременных родов, тогда как более старший – с возрастающим риском поздних индуцированных преждевременных родов. Женщины, состоящие в браке по сравнению с одинокими, имели в 2,5 раза меньше риск развития спонтанных преждевременных родов. А уровень образования, употребление алкоголя во время беременности, деловая занятость и физическая активность во время беременности не были статистически значимыми факторами риска развития любого из типов преждевременных родов по результатам данного исследования. Однако одни и те же признаки у женщин разных этнических групп оказывают различное влияние на предикцию преждевременных родов. Анамнестических факторов риска слишком много, чтобы с их помощью отнести женщин в группу высокого риска и начать незамедлительное лечение, однако именно они помогают сформировать такие группы и вести усиленный мониторинг беременности у таких женщин.

Клинические факторы риска. Маточная активность. Основным клиническим проявлением угрозы преждевременных родов являются тянущие боли внизу живота, повышение тонуса матки. Но определять тактику ведения пациентки по этим данным сложно, поскольку они являются 12 субъективными и зависят от индивидуальной

чувствительности конкретной женщины. В связи с этим, одним из методов ранней диагностики угрожающих преждевременных родов является домашний мониторинг маточной активности. Corwin et al [13] в своем исследовании выяснили, что использование домашнего монитора маточной активности в группе женщин высокого риска по развитию преждевременных родов приводит к улучшению перинатальных исходов. Однако ряд авторов отмечает, что использование домашнего монитора маточной активности улучшает показатели неонатальной смертности по сравнению с контрольной группой лишь при многоплодной беременности [10]. По наиболее современным данным M.Lucovnik et al.[46] новые мониторы маточной активности позволяют с высокой точностью идентифицировать начало родовой деятельности на самом раннем этапе, что способствует адекватному назначению токолиза и улучшению перинатальных исходов. Длина шейки матки Одним из главных прогностических критериев для преждевременных родов является длина шейки матки.

В 1964 году Bishop, оценивая эффективность индукции родовой деятельности, обратил внимание на динамические изменения состояния шейки матки, при которых достоверно чаще случались преждевременные роды. Такие изменения в шейке матки он предложил считать фактором риска развития преждевременных родов. В своих наблюдениях Bishop опирался на результаты влагалищного исследования, что довольно субъективно. Более объективный и универсальный метод оценки состояния шейки матки - трансвагинальное ультразвуковое исследование. При нормальной беременности в отсутствии тонуса миометрия, шейка матки остается длинной, плотной и закрытой, и начинает размягчаться и укорачиваться лишь под воздействием простагландинов и гормонов непосредственно перед родами. При трансвагинальном ультразвуковом исследовании длина шейки матки оценивается лишь после 16-20 недель беременности

и обязательно после опорожнения мочевого пузыря, до этого срока длина шейки матки варьирует в значительных пределах, и определить границу между верхней частью шейки матки и нижним маточным сегментом довольно сложно. Iams et al.[31] было проведено проспективное исследование длины шейки матки с помощью трансвагинального ультразвукового исследования у 2915 беременных относительно низкого риска. Результаты исследования показали, что длина шейки матки коррелирует с риском преждевременных родов. Наиболее высокий риск преждевременных родов был отмечен у женщин с длиной шейки матки короче десятого перцентиля для данного срока гестации (26 мм), однако, чувствительность этого метода была крайне низкой – 37%. По результатам того же исследования, беременные с длиной шейки матки менее 25, 50 и 75 перцентиля для данного срока беременности (30, 35 и 40 мм соответственно) имели значительно больший риск преждевременных родов, чем беременные с длиной шейки матки больше 75 перцентиля. По данным Iams et al.[40] в сроке 24 недели относительный риск составил 3,79, 2,35 и 1,98 соответственно, а на сроке 28 недель — 5,39, 3,52 и 2,8 соответственно (рисунок 1) [40, 41].

По данным Hasegawa et al.[62] укорочение шейки матки достоверно чаще связано с повышением частоты преждевременных родов лишь у первобеременных женщин, тогда, как у повторнородящих более значимым предиктором преждевременных родов являлось расширение внутреннего зева без укорочения длины шейки матки. Клиническая значимость укорочения шейки матки как предиктора преждевременных родов требует дальнейшего изучения, поскольку даже женщины со значительным укорочением шейки матки чаще рожают своевременно, чем преждевременно [36, 66].

Биохимические маркеры Фибронектин – это гликопротеин, присутствующий в клетках трофобласта и децидуальной оболочки, а

также в околоплодных водах. Его также определяют в слизи цервикального канала. Однако в норме он там присутствует лишь до 16-20 недель, появление же его там после 20 недель беременности многие рассматривают как прогностический критерий преждевременных родов [43, 45, 94]. Leitch H. et al [24] провел мета-анализ 40 исследований, посвященных фибронектину как предиктору ПР. По данным этих исследований повышение уровня фибронектина в цервикальной слизи было ассоциировано с риском развития ПР, причем наибольшая чувствительность теста проявлялась в отношении развития ПР в ближайшие 7-14 дней (около 71%), а в отношении преждевременных родов в ближайшие 21 день оказалась несколько ниже (59%). Также в качестве критерия оценки теста была рассмотрена его способность оценить вероятность ПР ранее 34 и ранее 37 недель, при этом его чувствительность оказалась еще ниже - 53% и 52% соответственно [24]. Одним из наиболее современных и перспективных биомаркеров скорого начала преждевременных родов многие авторы признают тест на определение плацентарного α 1-микроглобулина (ПАМГ-1). По данным Romero et. al.[60] положительный результат теста был ассоциирован с достоверным повышением риска преждевременных родов в течение 7, 14 и 28 дней, а также спонтанных преждевременных родов до 35 недель, включая женщин, у которых тест на фибронектин был отрицательным. Также положительный ПАМГ-1 тест указывал на внутриматочный инфекционно-воспалительный процесс и более тяжелые неонатальные исходы. Поскольку ПАМГ-1 тест традиционно использовался для определения преждевременного разрыва плодных оболочек, авторы подчеркивают, что положительный результат теста необходимо подкреплять клиническими признаками. Гормональные маркеры

Изменения гормонального статуса во время беременности и перед родами являются объектом изучения многих исследователей. Доказана связь изменения уровня эстрогенов со сроком наступления родов.

Эстриол - эстроген, преобладающий во время беременности - продуцируется в основном трофобластом из предшественников, получаемых из печени и надпочечников плода. Оценка его уровня в плазме и цервикальном секрете помогает в определении функционального состояния фетоплацентарного комплекса [23]. Постепенное повышение уровней трех главных эстрогенов (эстрона, эстрадиола и эстриола) происходит на протяжении всей беременности. При этом уровни эстрадиола и эстрона стабилизируются к 34 неделе, тогда как уровень эстриола за 2-3 недели до родов достигает максимальных значений. Важно отметить, что при индуцированных родах концентрация эстриола не достигает характерного максимума. Эти данные позволяют сделать вывод о весомой доле уровня эстрогенов, в особенности эстриола, в индукции родовой деятельности. Однако использование уровня эстриола в плазме для прогнозирования преждевременных родов сопряжено с высокой инвазивностью и методической сложностью проведения анализа. Имеется более доступный и менее инвазивный способ определения уровня гормона – идентификация его в слюне, куда он попадает путем диффузии через ацинарные клетки слюнных желез, а потому его концентрация практически такая же, как и в плазме крови [30, 41, 53].

Инфекционно-воспалительные факторы риска. По данным литературы, основной причиной около 30% всех случаев спонтанных преждевременных родов является инфекция, а при родах до 30 недель беременности хориоамнионит диагностирован в 80% случаев. Исследователи всего мира, занимающиеся проблемой преждевременных родов, пытались выявить взаимосвязь между признаками локального инфицирования и развитием данной патологии. Одним из наиболее изученных факторов риска преждевременных родов является бактериальный вагиноз. Бактериальный вагиноз (БВ) — это невоспалительный процесс полимикробной этиологии, обусловленный

дисбиозом вагинального биотопа и характеризующийся увеличением количества облигатной факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов на фоне снижения количества лактобактерий [11,12]. Таким нарушениям микробиоценоза влагалища может способствовать ряд факторов: изменения в гормональном статусе, воспалительные заболевания мочеполовой системы, длительная антибактериальная терапия. Также немаловажную роль могут играть и иммунологические сдвиги [10].

1.4. Комплексная оценка маркеров и методы лечения угрозы преждевременных родов.

La Shay et al[180] пытались определить, насколько улучшится ранняя диагностика преждевременных родов, если рассматривать сразу два критерия: уровень IL6 и фетального фибронектина в шейечно-влагалищном секрете. При обследовании 135 пациенток на сроке 24-34 недели с симптомами угрожающих преждевременных родов было выявлено, что анализ двух показателей не дает преимуществ по сравнению с определением только фетального фибронектина. Bastek et al[29] провели исследование прогностической ценности маркеров, ответственных за разные патогенетические пути преждевременных родов: фибронектина, растворимого E-кадгерина, элафина, IL6, у бессимптомных женщин 24 из группы риска (по данным акушерско-гинекологического анамнеза). Также была оценена их прогностическая ценность, как в совокупности, так и по сравнению с прогностической ценностью измерения длины шейки матки. По данным этого исследования ни один из биомаркеров, в том числе фибронектин, не обладал статистически достоверными прогностическими свойствами в отношении преждевременных родов, тогда как измерение длины шейки матки оказалось наиболее ценным прогностическим критерием скорого начала преждевременных родов. Coleman et al.[65] провели исследование концентрации провоспалительных цитокинов и

фетального фибронектина у 104 пациенток в сроке 24-33 недели с симптомами угрожающих преждевременных родов и интактными плодными оболочками. Определение уровня IL6 имело ту же прогностическую ценность, что и определение уровня фетального фибронектина в сочетании с расширением внутреннего зева до 1 см. Уровень других цитокинов не был ассоциирован с повышением риска преждевременных родов. В исследовании Kurkinen-Raty et al. комплексно оценивалось большое количество возможных предикторов преждевременных родов и их прогностическая ценность, как суммарно, так и для каждого в отдельности у женщин с угрожающими преждевременными родами в 22-32 недели. Максимальная прогностическая ценность (97%) была определена при сочетанном определении уровней IL6 и IL8 в шейечно-влагалищном секрете с ультразвуковой оценкой состояния шейки матки, однако специфичность данного метода была лишь 30% [42].

В настоящее время терапия угрожающих преждевременных родов является симптоматической и сводится к подавлению маточных сокращений. Однако, несмотря на появление современных токолитиков, уровень преждевременных родов не снижается [47,73]. Токолитические препараты, применяемые для супрессии маточных сокращений, должны пролонгировать беременность на время, достаточное для проведения профилактики РДС плода путем введения кортикостероидов [47] и транспортирования беременной в стационар третьего уровня, оснащенный необходимым оборудованием для реанимации недоношенных новорожденных.

Мета-анализ 40 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, показал эффективность β 2-адреномиметиков по сравнению с плацебо в пролонгировании беременности в течение 7 дней и дольше, однако это не изменяло перинатальные исходы [61]. По данным Кохрановского обзора, включающего 11 рандомизированных

плацебо-контролируемых исследований, β_2 -адреномиметики обладают статистически более значимым токолитическим эффектом в сравнении с плацебо и значительно снижают риск преждевременных родов в течение 48 ч и 7 дней, однако не снижают количество преждевременных родов в целом и не улучшают неонатальные исходы [58]. Также есть данные о том, что эти препараты не снижают частоту РДС плода [44]. По сравнению с другими токолитическими препаратами, такими как сульфат магния и нифедипин, β_2 -адреномиметики не улучшали перинатальные исходы, обладали более выраженными побочными эффектами, как на мать, так и на плод [44,47].

1.5. 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 [111]. 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].

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 пессария), при необоснованной госпитализации увеличивается риск инфицирования беременной и других ятрогенных осложнений [13].

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 (перидонтит) — 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.

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.

(Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская, М.И. Зиборова 2017.)

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 детской 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 слабовидения 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 стадии, 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].

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 состояния 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 гистации [25, 26].

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.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1.

Частота преждевременных родов в мире колеблется в пределах 5-10% и, несмотря на повсеместное внедрение в медицинскую практику новейших перинатальных технологий, не имеет тенденции к снижению. Это обусловлено высокой частотой экстрагенитальной патологии среди беременных женщин, широким использованием вспомогательных репродуктивных технологий и ростом числа многоплодных беременностей. Кроме того, использование современного диагностического оборудования и разработка ранних прогностических критериев неблагоприятных исходов у плода обеспечивает возможность своевременного выявления плодов высокого перинатального риска (задержка роста плода, пороки и аномалии развития, внутриутробная асфиксия), что также нередко является причиной досрочного родоразрешения [12].

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, адено tonsзиллиты) [28].

Ученые различных стран мира сходятся во мнении о том, что в результате резкого сокращения срока гестации высоковероятно возникновение повреждения головного мозга, которое, не оказывая влияния на актуальное развитие в раннем возрасте, проявляется позднее, т.е. реализуется так называемым спящим дефектом («sleeper effect») [29].

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования.

Исследование проводилось на базе ГПЦ и 5 городской больницы города Ташкента.

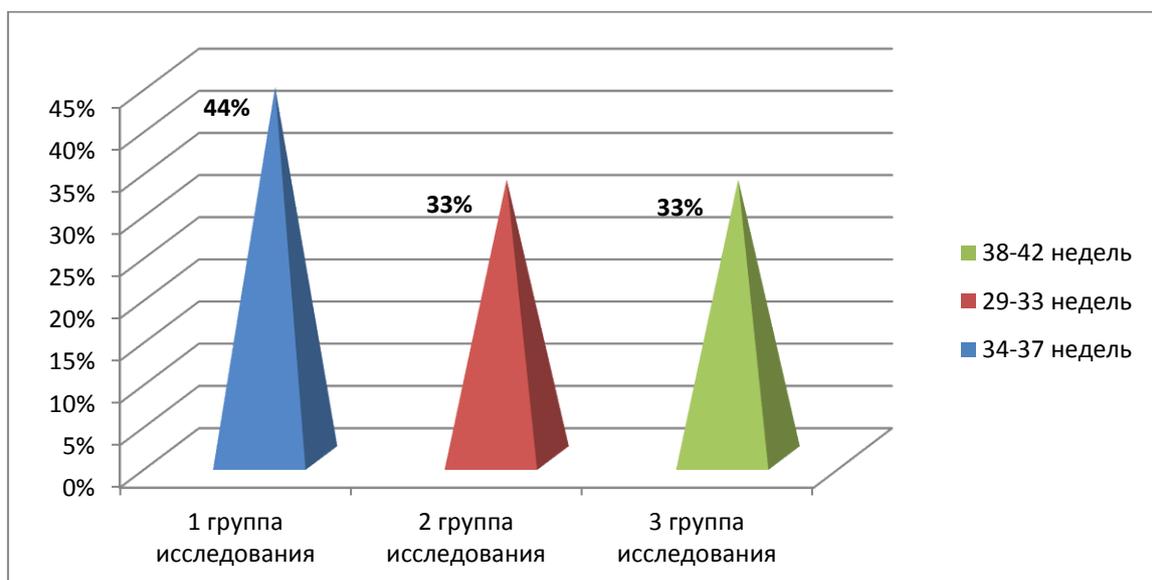
В исследовании «случай-контроль» I группу (основную) группу составили 40 поздно недоношенных детей со сроком гестации 34-37 недель.

II группу составили 25 – с умеренной степенью недоношенности 29-33 недель гестации, III группу составили 25 здоровые доношенные дети от физиологических беременности и родов без факторов риска в перинатальном периоде с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов, со сроком гестации от 38 -42 недель гестации.

Также проведен анализ статистических показателей неонатальной смертности с использованием матрицы BABIES в городском родильном комплексе (ГРК), активно внедряющим практики эффективного перинатального ухода матери и ребенка.

Диаграмма 2.1.

Распределение исследованных новорожденных в группы исследования.



У всех пациенток изучались данные семейного и собственного анамнеза в отношении преждевременных родов, а также данные о гестационном сроке на момент рождения отца ребенка. Изучался соматический и акушерско-гинекологический анамнез, данные клинико-лабораторного обследования. Особое внимание уделяли течению и исходам предыдущих беременностей, наличию аборт, выкидышей позднего срока, преждевременных родов, гинекологические заболевания, наличие оперативных вмешательств, в том числе на матке и придатках.

Возраст обследованных женщин варьировал в пределах от 18 до 42 лет и составил в среднем $28,6 \pm 4,8$ лет; в I группе средний возраст составил – $28,1 \pm 5,3$ лет, во II группе – $28,2 \pm 5,2$ лет, в III группе - $31,4 \pm 5,6$. Распределение женщин по возрасту во всех трех группах представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1.

Возрастное распределение беременных по группам.

| Возраст, лет | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|---------------------|--|--|--|
| | 40 детей со сроком гестации 34-37 недель | 25 детей со сроком 29-33 гестации недель | 25 здоровых доношенных детей. (группа контроля) |
| До 19 | 8% | 2% | 0 |
| 19-29 | 51% | 60% | 80% |
| 30 и более | 41% | 38% | 20% |
| Средний возраст | $28,6 \pm 4,8$ лет. | $28,2 \pm 5,2$ лет. | $31,4 \pm 5,6$. |

Таким образом, известно, что наиболее благоприятным для зачатия и рождения детей является возраст от 19 до 29 лет. Как юный, так и поздний возраст матери ведет к ряду дополнительных факторов, влияющих на возникновение репродуктивных патологий и рождение нездорового потомства, что обусловлено возрастными особенностями

эндокринной функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и сосудистым обеспечением гестационного процесса.

Характеристика антропометрических параметров позволяет оценить условия внутриутробного развития плода и новорожденного. Все дети сразу после рождения осматривались неонатологом, определялись оценка их состояния по шкале Апгар, масса, рост, окружности головки и грудной клетки. Оценивалось состояние сердечно-сосудистой, дыхательной (наличие РДС), нервной систем плода, признаки и степень недоношенности, а также изучен объём вмешательств в выхаживании новорожденных детей в неонатальном периоде. Перинатальные исходы оценивались по срокам госпитализации в отделениях «реанимации, интенсивной терапии» и «патологии новорожденных».

Проанализированы особенности течения родового периода и раннего неонатального периода новорожденных на основании анализа историй развития новорожденных Ф.097/х и историй болезни Ф.003/х.

2.2. Методы исследования.

2.2.1. Анализ статистических показателей неонатальной смертности с использованием матрицы BABIES.

Инновационным эффективным инструментом оценки смертности, позволяющим собирать, систематизировать, анализировать и трансформировать числа статистики в информацию для разработки стратегий по обеспечению вмешательств для охраны здоровье детей является матрица BABIES (BABIES Matrix). В матрице анализируются два вида данных: возраст на момент смерти плода или новорожденного и весовая категория. Матрица BABIES может быть использована в родильных учреждениях всех трех уровней, выявить наиболее проблемы связанные со временем оказания помощи, местом и качеством персонала. (Van Olmen J et al., 2012).

Этот уникальный инструмент активно внедряется в Узбекистане во всех родильных учреждениях. В результате проводимого критического анализа и выявления системных недостатков были подготовлены предложения по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения и подготовлен проект Концепции развития здравоохранения Республики Узбекистан на 2019 – 2025 годы, где одной из неотложных задач здравоохранения по-прежнему является повышение выживаемости новорожденных, детей и подростков.

2.2.2. Оценка физического развития новорожденного.

Для оценки физического развития новорожденного используют средние статистические показатели ($M \pm m$) основных параметров в зависимости от гестационного возраста или оценочные таблицы, построенные по принципу перцентилей.

Гестационный возраст определяют по времени последних менструаций у матери (число недель от первого дня последней менструации до рождения ребенка), дате первого шевеления плода (число недель от даты первого шевеления плода до родов прибавляется к 18—20 нед у первобеременных и к 16—18 нед у повторнобеременных), по данным объективного наблюдения за беременной в женской консультации, включая ультразвуковое обследование, а также на основании клинической оценки зрелости новорожденного.

Физическое развитие - это совокупность антропометрических показателей, которые характеризуют здоровье организма, его выносливость и сопротивляемость.

К антропометрическим показателям относят массу и длину тела, окружность головы и груди.

При обследовании ребёнка обязательным считается измерение массы тела, длины тела и окружности головы. Параметр окружности груди имеет второстепенное значение.

Измерение окружности груди целесообразно проводить только у особой группы детей с избыточным приростом окружности головы, сопоставлять их между собой и оценивать в динамике. Под термином «физическое развитие» понимается процесс увеличения длины тела, массы, развития отдельных частей тела и биологического созревания ребёнка в различные периоды времени. В настоящее время для оценки физического развития рекомендуют использовать центильный метод. Он прост в работе, так как исключает необходимость расчётов.

Таблица.

Оценка антропометрических показателей ребёнка с помощью центильных графиков.

| Интервалы | Трактовка показателя центильного графика |
|------------------|---|
| До 3 центилей | Область очень низких величин, встречающихся у здоровых детей в 3% случаев |
| 3-25 центилей | Область величин «ниже среднего», свойственных 22% здоровых детей |
| 25-75 центилей | Область «средних величин», свойственных 50% здоровых детей |
| 75-90 центилей | Область величин «выше среднего», свойственных 22% здоровых детей |
| 90-97 центилей | Область высоких величин, до 3% детей |

Центильные таблицы (графики) позволяют сравнить индивидуальные антропометрические показатели со стандартными - табличными (графическими), получаемыми при массовых обследованиях (по 100 человек каждого возраста).

Данные 3, 10, 25, 50, 75, 90, 97-го обследуемого вносят в таблицы, в которых по вертикали откладывают показатели массы тела (или длины тела, или окружности головы, или окружности груди), а по горизонтали - возраст ребёнка. В табл. и на рис. сохраняют указанный порядок - его

называют процент, или перцентиль, или просто центиль (обозначается символом P: P25, P75 и т.д.).

Рисунок 2.1. Центильные величины массы тела: а - мальчики; б – девочки.

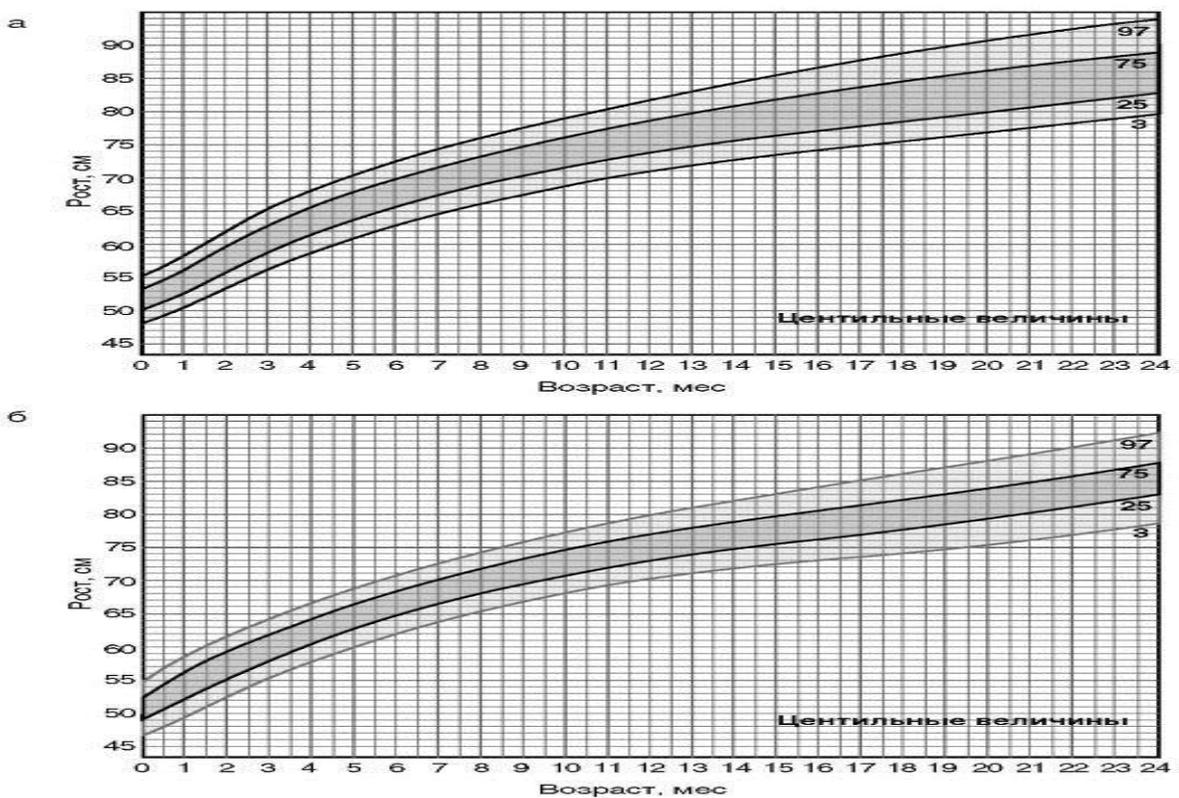


Рисунок 2.2. Центильные величины длины тела а - мальчики; б – девочки.

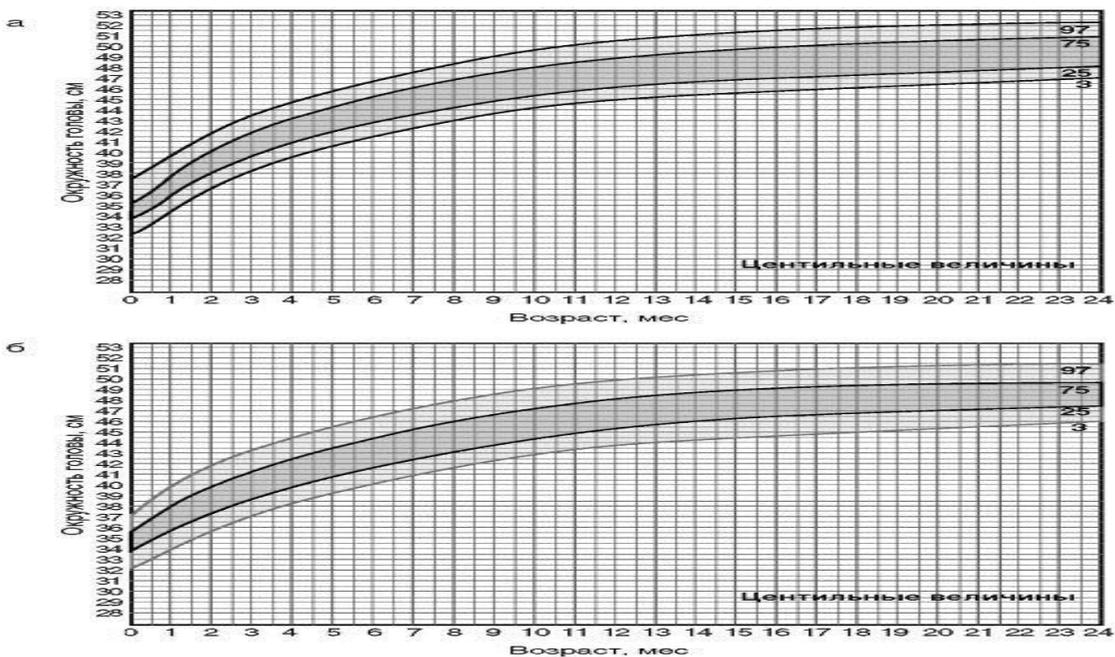


Рисунок 2.3. Центильные величины окружности головы а - мальчики; б - девочки

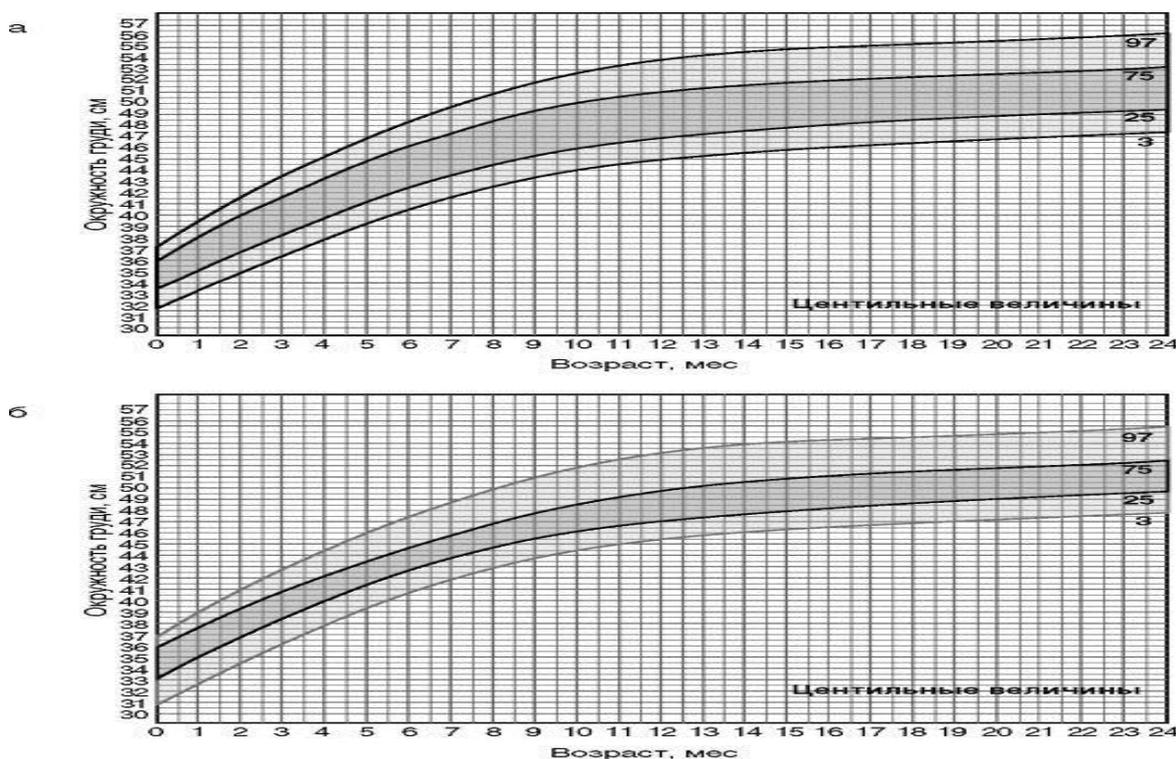


Рисунок 2.4.

Центильные величины окружности груди а - мальчики; б – девочки.

Таким образом, если антропометрический показатель ребёнка между кривыми P25 - P50 - P75, то это соответствует средней норме для данного возраста, если между кривыми P25 - P10 и P75 - P90, то ниже и выше средней нормы, но всё-таки в пределах нормальных колебаний.

Величины антропометрических показателей ниже P10 и выше P90 следует рассматривать как низкие и высокие. Кривая физического развития при нормальном развитии ребёнка должна быть достаточно плавной и равномерно прибывающей, поэтому любое изменение (особенно резкое замедление), скорее всего, обусловлено каким-то неблагоприятным фактором. Это может быть соматическое заболевание, нарушение питания или психосоциальные проблемы.

Однако у ребёнка может быть и достаточно большой диапазон колебаний нормальных ежемесячных изменений параметров. Физическое развитие считается гармоничным, если все исследуемые антропометрические показатели соответствуют одному и тому же центильному интервалу. Большая разница в центильных показателях, когда они находятся в пределах разных интервалов, свидетельствует о негармоничном развитии ребёнка. Например, отдельно каждый антропометрический показатель может соответствовать норме: масса тела соответствует 25 центилям, длина тела соответствует 50-75 центилям.

Однако разрыв в значении этих показателей более одного интервала. В таком случае физическое развитие ребёнка следует считать соответствующим возрасту (средним показателям), но негармоничным - дефицит массы тела относительно длины тела (роста). Если ребёнок доношенный, здоровый, то в 28 дней жизни (1 мес) его физическое развитие можно определять, используя центильные графики. Оценка недоношенных детей производится по иным графикам физического развития, в соответствии с их гестационным возрастом, и не может быть проведена по графикам для доношенных детей.

2.2.3. Клиническое обследование.

Проводя клиническое обследование ребенка, обращали особое внимание на следующие моменты:

1. При изучении анамнеза определяли факторы, влияющие на формирование нервной системы внутриутробно, интранатально, в первые месяцы и годы жизни ребенка.
2. Неврологический осмотр - реакция на осмотр, поведение, мышечный тонус, определение физиологических рефлексов, наличие патологических рефлексов, стигмы дизэмбриогенеза. Оценка гестационного возраста и нейромышечной зрелости по Болларду, тремор, наличие судорог, спонтанная двигательная активность.

3. Состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар, когда каждый признак суммируется и записывается в виде дроби, где первая цифра означает состояние на первой минуте, а вторая - на пятой (табл. 2.2).

Таблица 2.2.

Шкала Апгар

| Признаки | Баллы | | |
|--|--|--|---------------------------------|
| | 0 | 1 | 2 |
| Дыхание | Отсутствует | Редкие единичные дыхательные движения, слабый крик | Громкий крик, ритмичное дыхание |
| Сердцебиение | Отсутствует | Менее 100 в минуту | Более 100 в минуту |
| Окраска кожи | Общая синюшность (цианоз) или бледность кожи | Туловище розовое, конечности синюшные | Кожа розовая |
| Мышечный тонус | Отсутствует | Некоторое сгибание конечностей | Активные движения |
| Рефлексы (ответ при надавливании на пятку) | Отсутствует | Гримаса боли | Крик, движения |

Если состояние ребенка оценивается в 8-10 баллов, то данный новорожденный считается здоровым. При оценке в 6-7 баллов отмечается состояние асфиксии, оценка в 4-5 баллов свидетельствует о средней тяжести асфиксии, 1-3 балла констатирует тяжелое состояние новорожденного, 0 баллов означает клиническую смерть.

Оценка по шкале Балард базируется на учете суммарной оценки показателей нервно-мышечной и физической зрелости для установления гестационного возраста ребенка в пределах 20-44 недель гестации.

Оцениваются различные критерии, по которым затем экстраполируется гестационный возраст ребенка. Эти критерии разделены на физические и неврологические.

Шкала полагается на внутриутробные изменения плода, которым он подвергается в процессе созревания. Неврологические критерии зависят

в основном от мышечного тонуса, а физические опираются на анатомические изменения. Новорожденные (в возрасте до 28 дней) находятся в состоянии физиологической гипертонии. Этот тонус увеличивается весь период вынашивания, а это означает, что менее доношенный ребенок будет иметь меньший мышечный тонус.

Разработана в 1979 году Жанной Баллард (Jeanne L. Ballard).

Нервно-мышечная зрелость

| Признаки | БАЛЛЫ | | | | | | Кол-во баллов |
|--------------------------|-------|---|---|---|---|---|---------------|
| | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Поза | | | | | | | |
| Квадратное окно | | | | | | | |
| Реакция руки | | | | | | | |
| Подколенный угол | | | | | | | |
| Симптом воротника | | | | | | | |
| Притягивание пятки к уху | | | | | | | |
| Общая сумма | | | | | | | |

Рисунок 2.5. Оценка нервномышечной незрелости (А) и физической незрелости (Б) по шкале Баллард.

| Признаки | Баллы | | | | | | К-во баллов |
|--------------------|---|--|---|---|--|--|-------------|
| | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Кожа | липкая, прозрачная | желатинообразная, красная просвечивает | гладкая, розовая, видимые вены | поверхностное шелушение, мало вен | трещины, бледные участки, единичные сосуды | пергаментная, отсутствуют сосуды | |
| Пушок Lanugo | отсутствует | редкий | много | тонкий | участки без пушка | почти отсутствует | |
| Борозды на подошве | отсутствуют | отсутствуют | нечеткие красные полосы | выражена передняя поперечная борозда | борозды занимают 2/3 поверхности | борозды покрывают всю стопу | |
| Грудные железы | не заметны | еле заметны | плоская ареола, нет соска | приподнятая ареола, сосок 1-2 мм | выступающая ареола, сосок 3-4 мм | сформированная ареола, сосок 5-10 мм | |
| Ушные раковины | плоские, загнуты внутрь, не расправляются | | умеренно закручены медленно расправляются | хорошо закручены мягкие, быстро расправляются | сформированные, твердые | грубый хрящ ухо твердое | |
| Гениталии мальчика | мошонка плоская, гладкая | мошонка пуста, еле заметные складки | яички у входа в мошонку, мало складок | яички в мошонку, мошонка складчатая | яички опущены, хорошо выражены складки | яички свободно подвешены в мошонке, глубокие складки | |
| Гениталии девочки | клитор выступает, небольшие малые губы | | выступает клитор и увеличены малые губы | большие и малые губы одинаковы | большие губы частично покрывают малые | большие губы покрывают малые и клитор | |
| Общая сумма | | | | | | | |

Основные показатели этой шкалы следующие:

1. Поза. Характер позы определяют при осмотре ребенка.
2. Симптом “квадратного окна”. С помощью большого и указательного пальцев необходимо максимально согнуть кисть ребенка к предплечью. Угол между возвышенностью гипотенара и внутренней поверхностью предплечья определяют на глаз.
3. Симптом “отдачи”. Согнуть руку ребенка в локтевом суставе на 5 см, затем взять его за кисть, полностью ее разогнуть и отпустить. Если предплечье вновь полностью сгибается, дается оценка 4 балла.
4. Подколенный угол. Врач левым указательным пальцем сгибает бедро ребенка к груди, поддерживая колено большим пальцем. Затем указательным пальцем правой руки, расположенным на задней поверхности лодыжки, небольшим усилием разгибает ногу в коленном суставе. Измеряют угол в подколенном пространстве и дают соответствующую оценку.
5. Симптом “шарфа”. Взять руку ребенка за кисть и мягко потянуть ее над противоположным плечом и вокруг шеи настолько, насколько это возможно. Дать соответствующую оценку.
6. Симптом “пятка к уху”. Удерживая таз ребенка на столе, попытаться без усилия привести стопу к голове настолько, насколько возможно близко, и дать соответствующую оценку.

2.2.4. Инструментальные методы исследования.

Краниография (рентгенологическое исследование черепа). Применяется для выявления дефектов в костях черепа, изменении его внутреннего рельефа, патологических обызвествлений в головном мозге (токсоплазмоз, эхинококкоз и др.)» врожденных пороков развития. Рентгенографию обычно проводят в двух проекциях (фас и профиль).

Нейросонография (сокращенно НСГ) или УЗИ головного мозга - это метод обследования головного мозга, который применяют для ранней диагностики патологических изменений нервной системы у младенцев, которые могли возникнуть в результате неблагоприятного течения

беременности и родов. Нейросонограмма головного мозга необходима для того, чтобы как можно раньше выявить подобные изменения и своевременно начать лечение.

При рождении ребенка строение его нервной системы и строение костей черепа отличается существенно от строения этих отделов организма от детей возрастом старше года и от строения мозга и костей черепа у взрослого человека.

НСГ головного мозга выявляет: кровоизлияния, пороки развития мозга, опухоли и кисты, воспалительные процессы, гидроцефалию.

В любых ситуациях, когда есть подозрения на то, что в процессе беременности и родов могли возникнуть осложнения со стороны нервной системы, необходима консультация невропатолога. Для точной постановки диагноза необходимо исследование головного мозга, которое может выявить даже самые незначительные повреждения. Учитывая то, что обследование необходимо проводить практически сразу после рождения, метод обследования должен быть точным, безопасным и комфортным. Всем этим требованиям удовлетворяет нейросонограмма (УЗИ головы новорожденных).

Нейросонография у детей проводится до года через открытый большой родничок. Детям старшего возраста, после закрытия большого родничка и взрослым УЗИ головы (головного мозга) проводят через височную кость головы или через другие кости черепа. Это обследование называется ТКДГ (транскраниальная доплерография головного мозга). НСГ ребенку старше года не проводят.

Многочисленными исследованиями доказано, что проведение НСГ у новорожденных - это абсолютно безопасный метод исследования сосудов головного мозга и шеи, до изобретения которого младенцам необходимо было делать компьютерную томографию, которую проводили под общим наркозом.

При проведении нейросонографии младенцам не требуется ни специальная подготовка, ни опасный наркоз. УЗИ сосудов головного мозга занимает пятнадцать минут. Это обследование можно проводить несколько раз для наблюдения за динамикой заболевания.

Рисунок 2.1. Нейросонографическое исследование.

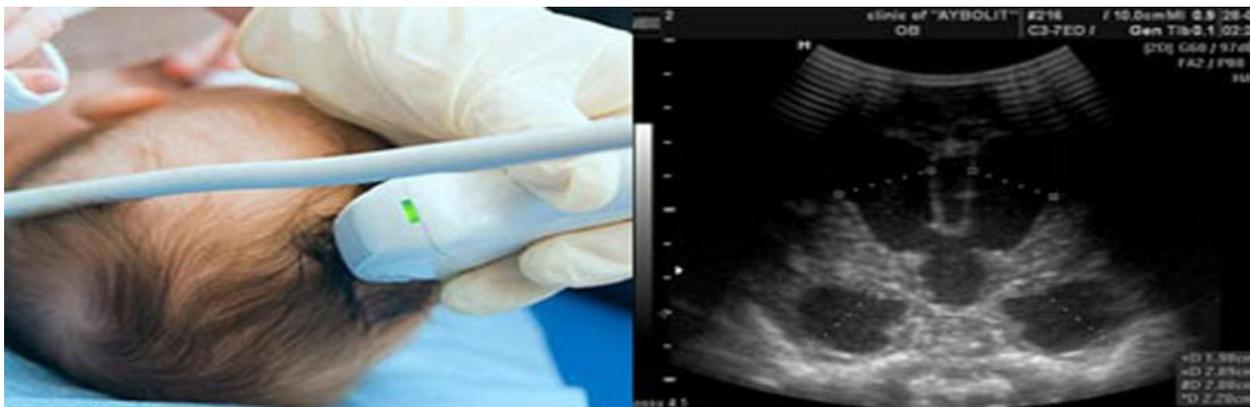
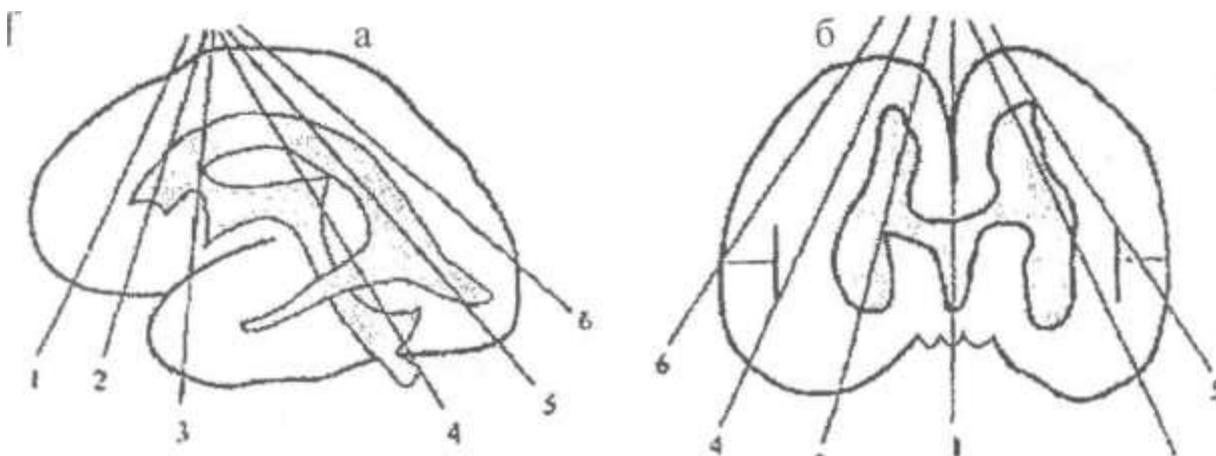


Рисунок. 2.6. Схема основных линий сканирования головного мозга новорожденного в сагиттальной (а) и фронтальной (б) плоскостях.



В сагиттальной плоскости С1 (рис. 2.2 а) оптимально замерялась величина большой цистерны мозга - расстояние между нижней поверхностью мозжечка и внутренней поверхностью затылочной кости.

В плоскости С3 замерялась высота тела бокового желудочка на уровне таламокаудальной вырезки - расстояние между верхней и нижней стенками желудочков.

В этой же плоскости измеряется величина гломуса сосудистого сплетения как максимальная величина сосудистого сплетения в области

треугольника желудочка. Во фронтальной плоскости Ф-2 (рис. 2.3 б) проводилось измерение ширины лобного рога бокового желудочка - расстояние между латеральной и медиальной его стенками. В плоскости Ф-3 измерялась ширина III желудочка расстояние между медиальными поверхностями зрительных бугров.

Таким образом, в исследовании «случай-контроль» I группу (основную) группу составили 40 поздно недоношенных детей со сроком гестации 34-37 недель. II группу составили 25 глубоко недоношенные дети 29-33 недель гестации, III группу составили 25 здоровые доношенные дети от физиологических беременности и родов без факторов риска в перинатальном периоде с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов, со сроком гестации от 38 -42 недель гестации.

Характеристика антропометрических параметров позволяет оценить условия внутриутробного развития плода и новорожденного. Течение раннего неонатального периода было оценено у 90 новорожденных. Все дети сразу после рождения осматривались неонатологом, определялись оценка их состояния по шкале Апгар, масса, рост, окружности головки и грудной клетки. Оценивалось состояние сердечно-сосудистой, дыхательной (наличие РДС), нервной систем плода, а также признаки и степень недоношенности. У всех пациенток изучались данные семейного и собственного анамнеза в отношении преждевременных родов, а также данные о гестационном сроке на момент рождения отца ребенка. Изучался соматический и акушерско-гинекологический анамнез, данные клинико-лабораторного обследования.

Для оценки физического развития новорожденного использовали средние статистические показатели ($M \pm m$) основных параметров в зависимости от гестационного возраста или оценочные таблицы, построенные по принципу перцентилей.

Неврологический осмотр заключался в изучении реакции на осмотр, поведение, мышечный тонус, определение физиологических рефлексов,

наличие патологических рефлексов, стигмы дизэмбриогенеза. Оценка гестационного возраста и нейромышечной зрелости по Болларду, тремор, наличие судорог, спонтанная двигательная активность.

Состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар, когда каждый признак суммируется и записывается в виде дроби, где первая цифра означает состояние на первой минуте, а вторая - на пятой.

Из инструментальных методов использовали краниографию и нейросонографию.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных женщин.

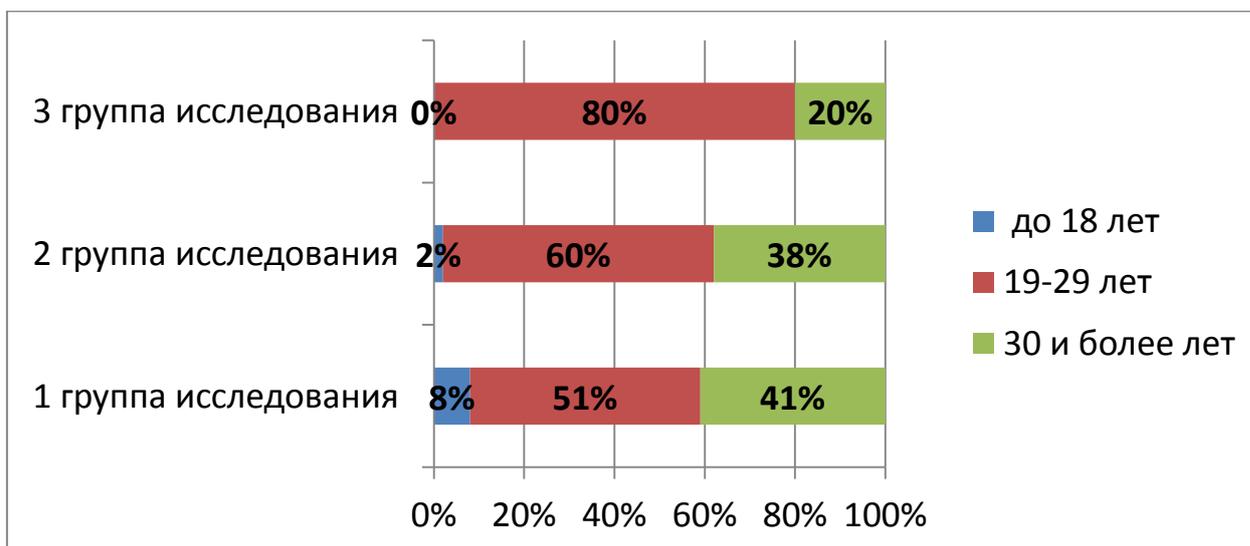
Известно, что наиболее благоприятным для зачатия и рождения детей является возраст от 19 до 29 лет [11].

Как юный, так и поздний возраст матери ведет к ряду дополнительных факторов, влияющих на возникновение репродуктивных патологий и рождение нездорового потомства, что обусловлено возрастными особенностями эндокринной функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и сосудистым обеспечением гестационного процесса.

Возраст обследованных нами пациенток колебался от 18 до 47 лет, средний возраст составил $28,74 \pm 3,7$ года.

Диаграмма 3.1.

Возрастные показатели рожениц в группах исследования.



Число пациенток в возрасте 18–29 лет в группах исследования составил (51-80%), в возрасте 30 и более лет – (20-41%). Известно, что «позднее материнство» является сегодня важной особенностью рождаемости и обусловлено объективными причинами: материально-экономическими,

социальными, психологическими. В то же время это чрезвычайно важный фактор не только в социологическом и демографическом аспектах, но и в акушерской и перинатальной клинической практике, поскольку поздний возраст беременной женщины является самостоятельным фактором риска развития патологии как у матери, так и у плода.

Практически все женщины проживали в одинаковых климато-географических условиях, преимущественно в г. Ташкенте и Ташкентской области. При изучении социально-экономического статуса среди обследованных пациенток были выявлены некоторые различия в уровне образования. (табл. 3.1)

Таблица 3.1.

Уровень образования обследованных женщин.

| Уровень образования | 1 группа | 2 группа | Контрольная группа |
|---------------------|--|--|----------------------------------|
| | дети со сроком гестации 34-37 недель n=40 | дети со сроком гестации 29-33 недель n=25 | здоровые доношенные дети n=25 |
| Высшее | 22% | 18% | 37% |
| Среднее | 78%* | 82%* | 63%* |

* $p < 0,05$

Из таблицы 3.1. видно, что у женщин с очень ранними и ранними преждевременными родами статистически значимо чаще имели среднее образование, а у женщин с поздними преждевременными и своевременными родами - высшее ($p < 0,05$).

Таблица 3.2.

Социальный статус женщин в группах исследования.

| Социальный статус | 1 группа | 2 группа | Контрольная группа |
|-------------------|--|--|----------------------------------|
| | дети со сроком гестации 34-37 недель n=40 | дети со сроком гестации 29-33 недель n=25 | здоровые доношенные дети n=25 |

| | | | |
|-------------|-----|-----|------|
| Служащая | 10% | 5% | 18% |
| Домохозяйка | 84% | 87% | 80%* |
| Студентка | 6% | 8% | 2% |

Большинство пациенток имели статус служащих и домохозяек, с равным распределением в основной и контрольной группах. Условия труда не были связаны с профессиональными вредностями.

Анализ инфекционного анамнеза исследуемых женщин, показал, что в детском возрасте и периоде полового созревания практически все обследуемые перенесли различные детские инфекции и воспалительные заболевания. (таблица 3.3.)

Таблица 3.3.

Характер перенесенных инфекционных заболеваний у женщин.

| Нозология | 1 группа | 2 группа | Контрольная группа |
|-----------------------|--|--|----------------------------------|
| | дети со сроком гестации 34-37 недель n=40 | дети со сроком гестации 29-33 недель n=25 | здоровые доношенные дети n=25 |
| Частые ОРЗ | 5 (12,5%) | 7 (28%) | 2 (8%) |
| Ветряная оспа | 2 (5%) | 3 (12%) | 1 (4%) |
| Краснуха | 1 (2,5%) | 3 (12%) | - |
| Скарлатина | 1 (2,5%) | 2 (8%) | - |
| Хронический тонзиллит | 6 (15%) | 6 (24%) | 2 (8%) |
| Болезнь Боткина | 3 (7,5%) | 2 (8%) | 1(4%) |
| Эпидемический паротит | 2 (5%) | 2 (8%) | 1(4%) |
| Пневмония | 1 (2,5%) | 4 (16%) | - |

Скарлатина, болезнь Боткина и эпидемический паротит встречались с равной частотой у женщин во всех группах. А ветряная оспа, краснуха, хронический тонзиллит и пневмония встречались статистически значимо чаще у женщин с преждевременными родами ($p < 0,5$). Частые ОРЗ встречались чаще во 2 группе исследования. Таким образом,

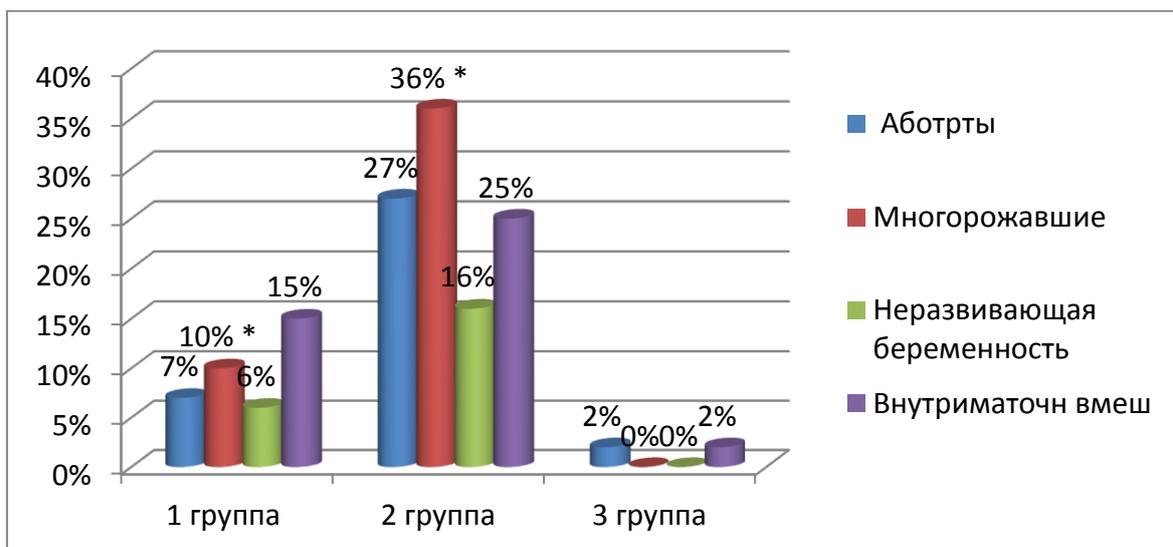
отягощённый инфекционный анамнез является статистически значимым фактором для преждевременных родов.

Существенное влияние на репродуктивную функцию и здоровье детей оказывают паритет беременностей и родов у женщины, а также их исход. Изучение особенностей акушерского анамнеза у женщин обследуемой группой выявило следующие особенности: в первой группе исследования первую беременность имели 25 женщин (62,5%). Повторно беременных первородящих пациенток было 5 (12,5%). Повторнородящих женщин было 10 (25%), из них 4 много рожавших (10%). Во второй группе исследования со сроком гестации 29-33 недель первую беременность и роды имели 6 женщин (24%), в сравнении с 62,5% в первой группе исследования, повторно рожавших 19 (76%) из них много рожавших составило 9(36%) женщин.

При анализе репродуктивной функции определилось что, первобеременные и, соответственно, первородящие статистически значимо чаще встречались среди женщин из группы исследования со сроком гестации 34-37 недель, тогда, как во 2 группе исследования преждевременных родов достоверно больше женщин с 3 и более беременностями в анамнезе и многорожавших (более 3 родов)($p < 0,05$). Большее количество беременностей может указывать как на большее количество родов, так и на неблагоприятные исходы беременности, такие, как аборт, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, а также преждевременные роды.

Диаграмма 3.2.

Особенности акушерского анамнеза в группах исследования.

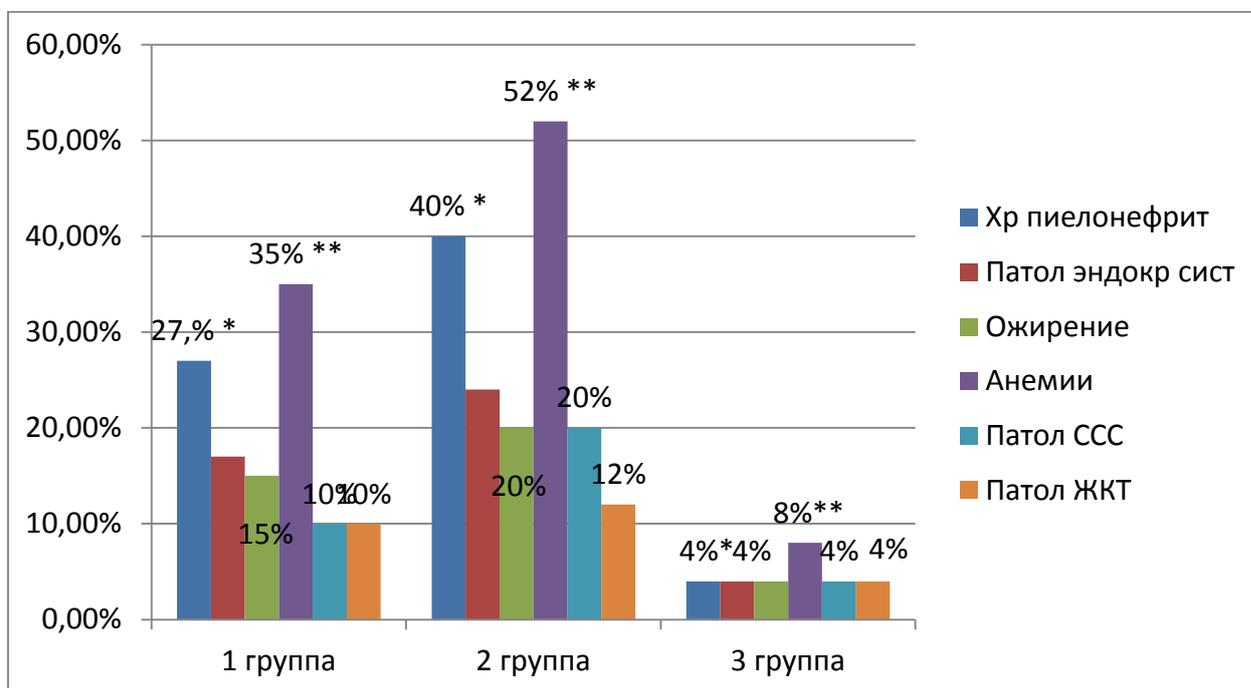


Акушерский анамнез был отягощен у подавляющего большинства женщин во второй группе исследования. Так, медицинский аборт в анамнезе был у 7 женщин (27%), самопроизвольное прерывание беременности отмечалось у 4 (16%), из них повторные в 2 (8%) женщин, неразвивающиеся беременности – у 4 (16%) пациенток, причем 2 и более неразвивающихся беременностей в анамнезе имели 2 пациенток (8%).

Таким образом, четверть женщин (25%) имели в анамнезе внутриматочное вмешательство: выскабливание полости матки по поводу или медицинского, или самопроизвольного аборта, или замершей беременности, а также диагностические и лечебно-диагностические выскабливания полости матки. Известно, что наличие преждевременных родов в анамнезе является одним из факторов риска повторных преждевременных родов, который увеличивается у них в 2,5 раза.

Диаграмма 3.3.

Анализ экстрагениатальной патологии среди беременных в группах исследования.



Проведенный анализ экстрагениатальной патологии среди беременных в 1 ой группе исследования со сроком гестации 34-37 недель показал, что более половины пациенток имели ту или иную соматическую патологию. Наиболее распространены были заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, цистит) – у 11 (27,5%), патология эндокринной системы (эндемический и токсический зоб, сахарный диабет и др.) – у 7 (17,5%). Доля женщин с ожирением (1-2 степени) составила 15% (6 женщин). Ожирение также является одним из факторов риска поздних преждевременных родов. По данным литературы [5], женщины с ожирением имеют на 70% более высокий риск преждевременных родов до 37 недель по сравнению с женщинами с нормальным весом. Патология органов сердечно сосудистой и дыхательной системы была обнаружена у 4 женщин (10%). Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (хронический гастрит, ДЖВП, гепатит и т. д.) выявлены у 7 (17,5%) женщин. Железодефицитная

анемия во время беременности отмечена у 14 женщин, что составляет (35%).

Анализ экстрагениатальной патологии среди беременных во 2 ой группе исследования со сроком гестации 29-33 недель показал, нижеследующие результаты, заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, цистит) – у 10 (40%), патология эндокринной системы (эндемический и токсический зоб, сахарный диабет и др.) – у 6 (24%). Доля женщин с ожирением (1-2 степени) составила 20% (5 женщин). Патология органов сердечно сосудистой и дыхательной системы была обнаружена у 5 женщин (20%). Заболевания желудочно- кишечного тракта (ЖКТ) (хронический гастрит, ДЖВП, гепатит и т. д.) выявлены у 7 (28%) женщин. Железодефицитная анемия во время беременности отмечена у 13 женщин, что составляет (52%).

Таким образом, анализ имеющейся хронической соматической патологии у беременных с поздними преждевременными родами показал, что преобладают хронические заболевания мочевыделительной системы и анемии.

Таким образом, осложнениями беременности, оказывающие статистически значимое влияние на срок родов по данным нашего исследования, явились социальный статус беременной, инфекционные осложнения в 1 триместре (ОРЗ и уреаплазмоз), угроза прерывания беременности на любом сроке, нарушения маточно-плацентарного кровотока и маловодие. Инфекционные осложнения первого триместра являются статистически значимыми факторами для развития очень ранних преждевременных родов, что вполне согласуется с теорией инфекционного генеза прерывания беременности на данном сроке.

Таблица 3.4.

Особенности родов у обследованных пациенток.

| Исход беременности | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Срок родов (средн. знач.) | 34,6 ±0,8 | 24,3 ±1,8 | 39,4 ±0,9 |
| Кесарево сечение | (5%) | (32%)* | 0 |
| Самопроизвольные роды | (95%) | (68%)* | 100% |
| Безводный промежуток (ч) | 2,6 ±2,3 | 4,2 ±3,4 | - |
| Продолжительность родов (ч) | 4,6 ±3,3 | 5,9 ±2,1 | 8,1 ±2,5 |
| Травмы родовых путей | 12% | 22%* | 2%* |

Средний срок родов среди женщин варьировал в зависимости от группы: в группе очень ранних преждевременных родов он составлял 24,3 ±1,8, в группе поздних преждевременных родов 34,6 ±0,8, а в группе своевременных 39,4 ±0,9.

Большинство родов во всех группах произошло через естественные родовые пути, однако в группе поздних преждевременных родов статистически значимо чаще путем кесарево сечения в 32% по сравнению с 5% случаев в 1 ой группы исследования со сроком гестации 34-37 недель ($p < 0,01$). Поскольку одним из критериев включения в исследование являлось спонтанное начало родовой деятельности, а среди критериев исключения частичная/полная отслойка плаценты, то кесарево сечение было произведено в процессе родов в связи с ухудшением функционального состояния плода, либо в связи с различными аномалиями родовой деятельности (экстренное кесарево сечение). Большая частота кесарева сечения во II группе может объясняться тем, что ранние сроки преждевременных родов являются показанием к кесареву сечению. Также в данной группе отмечалась

достоверно большая частота различной соматической патологии, что также могло сказаться на течении родов.

Таким образом, принципиально течение родов не различалось во всех группах, однако осложнений третьего периода и оперативного родоразрешения было статистически значимо больше среди женщин в группах преждевременных родов 29-33 недель.

3.2. Клинико-функциональные особенности адаптации раннего неонатального периода у недоношенных детей.

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.

Таблица 3.5.

Общая характеристика недоношенных новорожденных в группах исследования.

(M ± m)

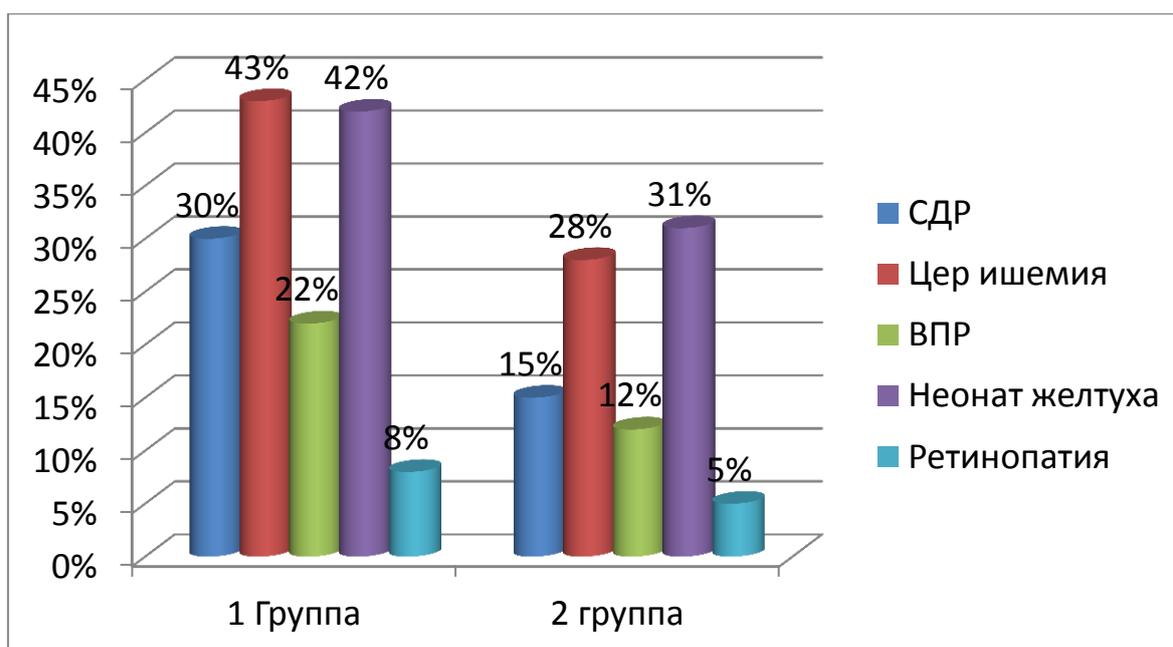
| Характеристика | 1 группа недоношенные дети 34-37 недель гестации. n=40 | 2 группа недоношенные дети 29-33 недель гестации n=25 | Контрольная группа здоровые доношенные дети n=25 |
|---|---|--|--|
| Средний гестационный возраст (недели) | 35±1,2 | 28,8±1,5 | 38,8±1,5 |
| Средняя масса | 2300±14,2* | 1200±22,5* | 2900±15,2* |

| | | | |
|--|------------|------------|------------|
| тела (гр) | | | |
| Средняя длина тела (см) | 43,2±3,2** | 37,6±2,1** | 45,2±3,2** |
| Средняя окр головы (см) | 28,6±0,7 | 27,2±0,2 | 29,5±0,5 |
| Средняя окр груди (см) | 24±0,5 | 22,6±0,3 | 25±0,5 |
| Средняя оценка по шкале Апгар (баллы) | | | |
| На 1-й минуте | 6,8±0,5 | 6,2±1,5 | 7,9±0,2 |
| На 5-й минуте | 7,5±1,5 | 7,1 ±0,3 | 8,9 ±0,2 |

Оценка по шкале Апгар детей при рождении в группе ранних преждевременных родов (29-33 недель) была ниже, чем в остальных группах и составила в среднем $6,2 \pm 1,5$ на 1ой минуте и $7,3 \pm 0,5$ на 5-ой минуте, в сравнении с группой контроля $7,9 \pm 0,2$ на 1 ой минуте и $8,9 \pm 0,2$ на 5 ой минуте.

Диаграмма 3.5.

Перинатальные исходы недоношенных детей.



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].

Была проанализирована заболеваемость новорожденных, данные представлены в таблице 5.

Таблица 3.6.

Заболевания у обследованных новорожденных.

| Заболевания новорожденных | 1 группа | 2 группа | Контрольная группа |
|-------------------------------|--|--|-------------------------------|
| | 40 детей со сроком гестации 34-37 недель | 25 детей со сроком 29-33 гестации недель | 25 здоровых доношенных детей. |
| Кожно-геморрагический синдром | 2 (5%) | 4 (16%) | 1 (4%) |
| Ретинальные кровоизлияния | 1(2,5%) | 3 (12%) | 0 |
| Респираторый дистресс синдром | 2(5%) | 6 (24%) | 1(4%) |
| Внутриутробная инфекция | 3 (7,5%) | 5 (18%) | 0 |
| Сепсис | 1 (2,5%) | 2 (8%) | 0 |
| Синдром угнетения ЦНС | 0 | 3 (12%) | 0 |
| Синдром гипервозбудимости | 3 (7,5%) | 4 (16%) | 1 (4%) |
| Затянувшаяся желтуха | 2 (5%) | 3 (12%) | 0 |

Как видно из таблицы 3.5. наиболее тяжелая ситуация наблюдалась в группе преждевременных родов со сроком гестации 29-33 недель, в которых статистически значимо чаще встречались все виды рассматриваемой патологии, что объясняется недоношенностью. В группе II чаще по сравнению с группой I и соответственно с группой контроля встречались такие нозологии, как ретинальные кровоизлияния и затянувшаяся желтуха($p < 0,05$), что связано с более тяжелой степенью недоношенности новорожденных на данном сроке гестации. Внутриутробная инфекция статистически значимо чаще встречалась среди всех недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными($p < 0,05$).

По данным настоящего исследования в группе детей с гестацией 34-37 недель чаще всего отмечались высокие риски на проблемы терморегуляции, трудности вскармливания и питания, гипогликемии, гипербилирубинемии, дыхательные расстройства, нейрофизического развития и инфекции. Так 25 % поздно-недоношенных детей нуждались в инфузионной терапии относительно 5% доношенных новорожденных. 80% энергии плода и новорожденного в первые дни адаптации обеспечиваются за счет углеводов, и при рождении уровень глюкозы новорожденного равен 80% от уровня глюкозы в крови у матери. Выраженное падение уровня глюкозы новорожденного отмечается в первые 30- 90 минут жизни. Клинические случаи гипогликемии отмечались в 3 и более раз чаще у детей с гестацией 34-37 недель, относительно доношенных, также в исследовании указывалось на высокий риск гипербилирубинемии у поздно-недоношенных детей , в 8 раз выше , чем у доношенных.

Соответственно своему состоянию дети сразу после рождения были распределены в ОРИТН, ОПН и ОФН (таблица 3.7).

Таблица 3.7.

Маршрутизация недоношенных новорожденных.

| Отделения | 1 группа Срок гестации 34-37 недель n=40 | 2 группа Срок гестации 29-33 недель n=25 | Контрольная группа здоровые доношенные новорожденные n=25 |
|-----------|---|---|---|
| ОРИТН | 2 (5%) | 11(44%) | 0 |
| ОПН | 8 (20%) | 14 (66%) | 1 (4%) |
| ОФН | 30 (75%) | 0 | 24 (96%) |

Учитывая степень недоношенности все дети (25 новорожденных) из 2 группы исследования потребовали интенсивной терапии в условиях реанимации 44%, в условиях ОПН 66%. Среди новорожденных из 1 группы исследования 75% новорожденных находились в ОФН, 5% в ОРИТ и 20% в ОПН, и в группе своевременных родов 1 новорожденный был госпитализированы в ОПН в связи с РДС.

Таким образом, наиболее тяжелые осложнения недоношенности, требующие реанимационных мероприятий в 100% случаев, статистически значимо чаще встречались среди детей, родившихся со сроком гестации 29-33 недель.

3.3. Оценка выхаживания и перинатальных исходов у новорожденных детей гестацией 34 0/7 до 36 6/7 недель в неонатальном периоде.

Проведен анализ статистических показателей Городского Перинатального Центра №1 г. Ташкента по структуре заболеваемости с сравнительном аспекте с группой новорожденных с гестацией 34 - 36, недель а также изучен объём вмешательств в выхаживании новорожденных детей в неонатальном периоде. Перинатальные исходы оценивались по срокам госпитализации в отделениях «реанимации, интенсивной терапии» и «патологии новорожденных»

Количество родов за период исследования составило 1605, из них живорожденных было 1589 детей (99,0%). Доношенных живорожденных было 1401 (88,2%), соответственно количество недоношенных живорожденных составило 188 (11,8%). Из общего числа недоношенных детей поздно-недоношенных 34 0/7 недель до 36 6/7 составили 145 новорожденных и 43 недоношенных детей были при сроке гестации ниже 34 недель. В нашем исследовании к 40 нед постконцептуального возраста недоношенные дети 1-й группы имели массу тела $2715,4 \pm 445,0$ г относительно массы тела при рождении $2282,2 \pm 343,5$ ($p=0,001$). Этот результат был обусловлен, во-первых, изменением подхода к выхаживанию и вскармливанию детей от преждевременных родов: внедрением минимального трофического питания с первых суток жизни, сохранением грудного вскармливания, использованием фортификаторов грудного молока с целью обеспечения адекватного количества белка и калорий с первых суток жизни. Во-вторых, совершенствование тактики выхаживания на стационарном этапе в целом способствовало более благоприятному течению периода адаптации и улучшению как ранних, так и отдаленных исходов развития.

По данным исследования поздно-недоношенные дети за отчетный период составили 9,1% от общего числа живорожденных детей, а в группе недоношенных они составили основную часть (77,1%). По данным исследования в США, также показатель рождения «Late-preterm» составляет в среднем 71% от всех недоношенных детей (Carolyn Rich-Denson, McKay-Dee Hospital Center Ogden Utah, USA 2014). По данным настоящего исследования в группе детей с гестацией 34-37 недель чаще всего отмечались высокие риски на проблемы терморегуляции, трудности вскармливания и питания, гипогликемии, гипербилирубинемии, дыхательные расстройства, нейрофизического развития и инфекции. Так 25% поздно-недоношенных детей нуждались

в инфузионной терапии относительно 5% доношенных новорожденных. 80% энергии плода и новорожденного в первые дни адаптации обеспечиваются за счет углеводов, и при рождении уровень глюкозы новорожденного равен 80% от уровня глюкозы в крови у матери. Выраженное падение уровня глюкозы новорожденного отмечается в первые 30- 90 минут жизни. Клинические случаи гипогликемии отмечались в 3 и более раз чаще у детей с гестацией 34-37 недель , относительно доношенных, также в исследовании указывалось на высокий риск гипербилирубинемии у поздно-недоношенных детей , в 8 раз выше , чем у доношенных.

Анатомо-физиологические особенности формирования респираторной системы плода, количественное и качественное обеспечение сурфактантом происходит после 36-37 недели гестации и завершается альвеолярный период к 8 годам жизни, в связи с чем у большинства недоношенных детей отмечаются осложнения перинатального периода в виде дыхательной недостаточности, инфекций, кровоизлияний в мозг, которые впоследствии могут приводить к хроническим заболеваниям и снижать качество жизни детей.

Статистические данные Узбекистана по заболеваемости у новорожденных показывают, что в последние годы значительно снизилась тяжесть заболеваний неонатального периода – болезней органов дыхания и центральной нервной системы. Причиной тому служит совершенствование акушерских тактик, в частности, применение стероидов в антенатальном периоде, улучшающее созревание легких до момента родов, а также внедрение в нашей стране использования экзогенного сурфактанта сразу после рождения в сочетании с подбором оптимальных режимов вентиляции и внедрения методики СРАР.

Нами проведен анализ заболеваемости в сравнительном аспекте обеих групп исследования.

Таблица 3.8.

**Частота заболеваемости и некоторых вмешательств в
выхаживании в группах поздно- недоношенных детей относительно
доношенных.**

| Показатели вмешательство | заболеваемость/ Недоношенные 34-37 недель 1 группа | Доношенные 38-42 недели 2 группа |
|-----------------------------------|---|--|
| Гипогликемия | 15,6% | 5,3% |
| Синдром Дыхательных Расстройств | 10,3% | 0,3% |
| Внутри желудочковые кровоизлияния | 16,5% | 2,1% |
| Асфиксия | 31,1% | 6,6% |
| Желтуха | 15,8% | 0,3% |
| Фототерапия | 8,9% | 0,0% |
| Парентеральное питание | 17,3% | 3,1% |
| Зондовое питание | 3,4% | 18,6% |
| Альтернативное питание | 18,6% | 5,5% |

Тем не менее дыхательные расстройства имели место у детей обеих групп, что составило 10,3% в первой группе относительно 0,3% во 2-ой. У недоношенных детей часто встречалась гипогликемия 15,6%, т.е. в 3 раза чаще, чем у доношенных (5,3%).

При анализе показателей мы получили достоверное различие по ВЖК: у детей 1-й группы (16,5% и 2,1% в 1 и во 2-й группах соответственно; $p=0,001$). Асфиксия у поздно-недоношенных диагностировалась в 5 раз чаще. Желтухи различного генеза достоверно чаще наблюдались у детей 1 группы 15,8% относительно 0,3% во 2-ой, что соответственно отразилось на лечебных вмешательствах данного состояния в виде фототерапии у 8,9% недоношенных детей, доношенные дети в фототерапии не нуждались. У поздних недоношенных детей незрелые

функции желудочно-кишечного тракта и проблемы с кормлением, которые связаны с относительно низким ороторным тонусом, функцией и созреванием нервной системы, что также повышает риск у этих детей к дегидратации и гипербилирубинемии.

Наибольшей проблемой у детей обеих групп с патологией было обеспечение адекватного питания в неонатальном периоде у детей. что приводило к прибегать к парентеральному питанию . При анализе полученных данных было установлено, что парентеральное питание достоверно более часто

получали дети 1-й группы (17,3% и 3,1%). Оптимальным продуктом для вскармливания младенца является материнское молоко, поэтому

в настоящее время во всем мире проводятся мероприятия, направленные на поддержку грудного вскармливания, получающие грудное молоко в количестве 50% и более от суточного объема питания, быстрее переходят

на полный объем энтерального питания. Использование альтернативных видов вскармливания типа зондового болюсно в течении дня 8-10 раз в день, чаще использовалось у доношенных детей с патологией (18,6%), чем у поздно-недоношенных (3,4%). Альтернативное введение грудного молока равномерно в течении суток через линеоматы превалировало в 1 группе детей почти в 3 раза (18,6% относительно 5,5%).

Новые технологии выхаживания маловесных и недоношенных детей в неонатальном периоде включают в себя дородовую профилактику респираторного дистресс-синдрома, а также внедрение и усовершенствование методов первичной реанимации и респираторной терапии *CPAP*, мониторингное наблюдение, современные подходы в дозирование дополнительного кислорода, оказывающего доказанный токсический эффект при неконтролируемом его назначения.

Поэтому мы сопоставили потребность в респираторной терапии, связанные с преждевременным рождением, в зависимости от внедрения новых аспектов тактики вентиляции.

Таблица 3.9.

Сравнительная характеристика потребности в респираторной терапии в группах исследования.

| Группа исследования | ИВЛ (%) | | СРАР (%) | | О ₂ палатка |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| | 1-10 день n =16 | > 10 дней n =11 | 1-10 день n =40 | > 10 дней n =30 | 1-10 день n= 38 |
| Доношенные n=1401 | 0,64 | 0,4 | 1,78 | 1,21 | 2,4 |
| Недоношенные 34-37 недель n=145 | 4,8 | 3,4 | 10,3 | 8,9 | 2,7 |

Как видно из сравнительного анализа потребность в респираторной терапии у поздно-недоношенных детей была достоверно выше, так в ИВЛ потребность была выше в 8 раз (4,8 % относительно 0,64%) в первые 10 дней жизни, а также и по длительности более 10 дней (соответственно 3,4% относительно 0,4 %).

СРАР терапия, в настоящем исследовании, использовалась у доношенных в 1,78% случаев, что было в 5 раз ниже такого показателя в группе поздно-недоношенных детей, аналогично и длительность применения СРАР терапии была выше в 5,7 раз. В некоторых клинических случаях при не тяжелых формах заболеваний традиционно использовались кислородные палатки, эффективность которых сложно оценить из-за невозможности контроля концентрации кислорода и соответственно данный метод на короткое время в обеих группах в равной пропорции.

Таким образом, анализ показал, что у поздно-недоношенных детей достоверно выше была пролонгированная интубация и механическая вентиляция относительно доношенных детей. Это значит, что эти дети в большей степени испытывали негативное влияние высоких концентраций и опасных колебаний кислорода, углекислого газа, артериального давления и других возможных физиологических вариаций. Это привело к значительному повышению частоты тяжелого респираторного дистресс-синдрома у детей 2-й группы по сравнению с 1-й (10,3% в 1-й группе; у 0,3% во 2-й).

Перинатальные исходы в количественной оценке проведены по срокам госпитализации. В представлены данные наблюдений, отражающих длительность пребывания детей на стационарном лечении. Высокий процент дыхательных, неврологических и других нарушений у детей в неонатальном периоде наблюдения, обусловил лечение детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с дальнейшим выхаживанием в ОПН (отделениях патологии новорожденных).

Таблица 3.10.

Анализ длительности пребывания детей в отделениях ОРИТ и ОПН

| Группа исследования | ОРИТ 1-10 к/ день | | ОРИТ > 10 к/дней | | ОПН 1-10 к/день | | ОПН 10 -29 к/ дней | |
|---------------------------------------|----------------------|------|---------------------|------|--------------------|------|--------------------------|------|
| | n | % | N | % | n | % | n | % |
| Доношенные 38-42 недели n=1401 | 37 | 2,6 | 11 | 0,78 | 15 | 1,1 | 24 | 1,71 |
| Недоношенные 34-37 недель n=145 | 32 | 22,1 | 13 | 8,9 | 12 | 8,27 | 17 | 11,7 |

Высокие показатели заболеваемости у некоторых лечебных вмешательств в группе поздно-недоношенных детей, достоверно обусловили более высокую потребность в госпитализации и длительнее сроки пребывания детей в отделениях ОРИТ и ОПН. Так, 22,1 % детей

этой группы потребовалось интенсивное лечение , что было в 10 раз выше показателя у доношенных детей (2,6 %), также и длительное пребывание в ОРИТ более 10 дней у этих детей было выше в 11 раз (8.9% -1ая группа и 0,78 %- 2-ая) .

Анологичными были и показатели перевода и выхаживания детей в ОПН. В 20% случаев рождения всех поздно-недоношенных нуждались в выхаживании в ОПН, тогда как среди всех доношенных детей потребность в стационарном выхаживании составила 2,81 %.

Анализ летальных перинатальных исходов поздно-недоношенных детей с использованием матрицы BABIES в городском родильном комплексе (ГРК).

В исследовании проведен анализ перинатальных летальных исходов по статистическим показателям 88 летальных случаев за период 2016-2017 года в ГРК г Ташкента, с использованием инновационного инструмента оценки летальных случаев - матрицы BABIES, рекомендованного ВОЗ, в четырех весовых категориях. В соответствии, международным критериям живорождения, внедренным в Узбекистане с 2014 года, новорожденные разделяются на следующие категории по массе при рождении: экстремально низкая масса (500-999грамм); очень низкая масса (1000-1499 грамм); низкая масса (1500-2499) и нормальная масса (2500 и более). Также проанализированы статистические формы мертворожденных, при сроке плода более 22 недель гестации и/или массе более 500 грамм.

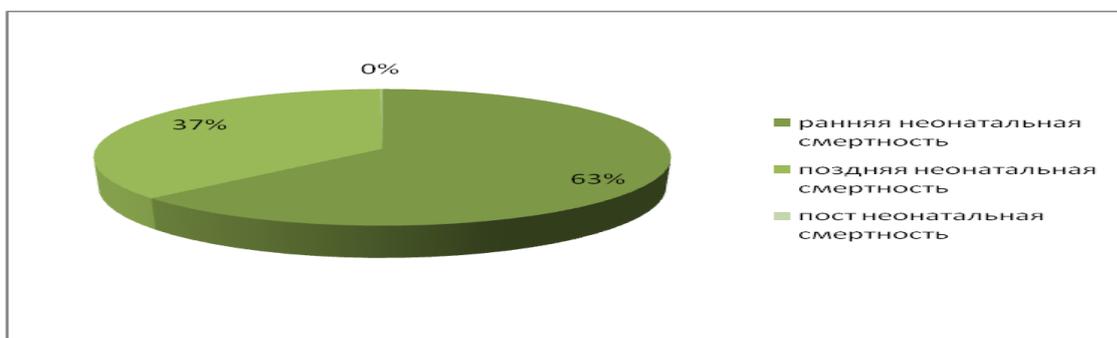
Ранняя неонатальная смертность (РНС) отражающая смертность новорожденных в первые 7 дней жизни, в самый сложный адаптационный период жизни ребенка. РНС входит в структуру неонатальной и младенческой смертности, соответственно ее изменение влияет на указанные показатели [12,45]. После достижения определенного уровня и структуры неонатальной смертности дальнейшее ее снижение является чрезвычайно сложной задачей, т.к. для предотвращения смерти детей требуется внедрение в практическое

здравоохранение дорогостоящих технологий, подготовка квалифицированных специалистов, владеющих этими технологиями, и наличие в учреждениях родовспоможения и детства соответствующей аппаратуры и оснащения [12, 33].

Анализ годовой структуры смертности в 2017 году по данным статистики городского родильного комплекса (ГРК) (ранняя неонатальная смертность) составила 63,2%, поздняя неонатальная смертность (ПНС) 36,7% и пост неонатальная смертность 0,1%. (Диаграмма 3.5)

Диаграмма 3.5.

Структура неонатальной смертности по данным ГРК за 2016-2017г.

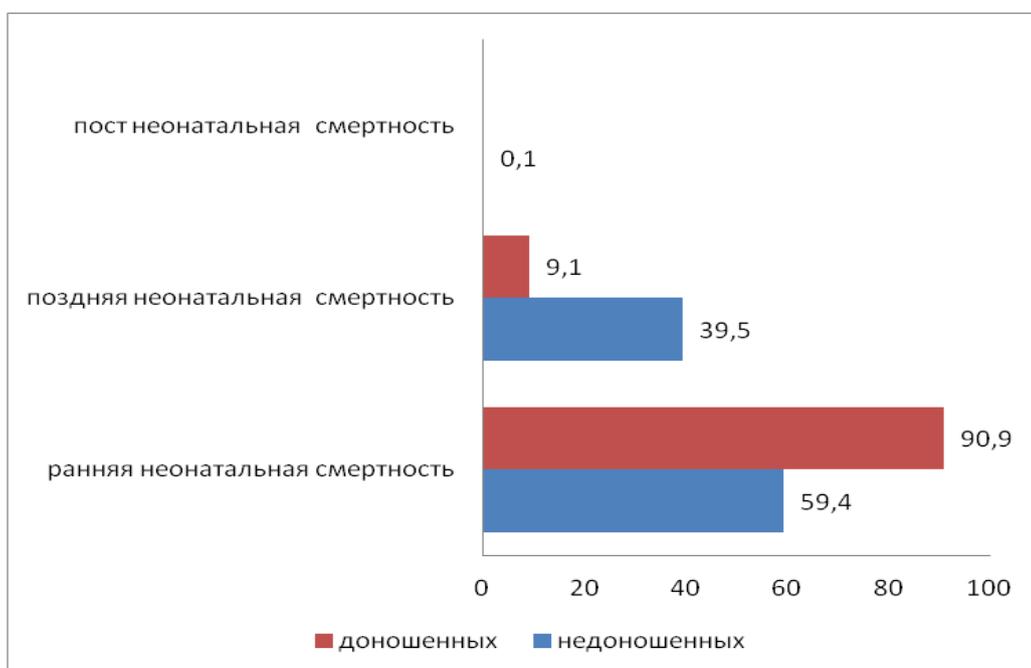


Данные анализа статистических показателей по структуре неонатальной смертности РНС совпадают с данными международных исследований по статистике смертности у детей, где РНС составляет до 2/3 от неонатальной смертности. (Child Mortality Report, 2018).

Структура неонатальной смертности значительно отличалась в группе доношенных и недоношенных детей. Данные анализа указывают, что у доношенных РНС составила 90,9%, а ПНС 9,1%, в то время как у недоношенных РНС составила 59,4% летальных случаев, что достоверно ниже относительно группы доношенных детей.

Диаграмма 3.6.

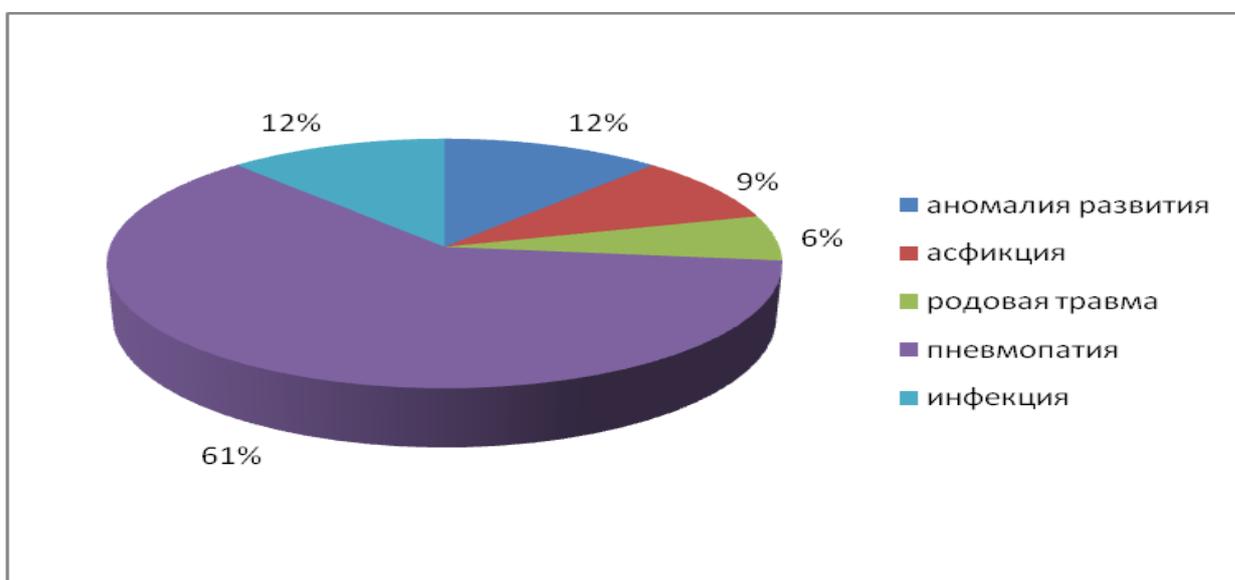
Структура неонатальной смертности в группах доношенных и недоношенных детей, 2017г.



Показатель ПНС у недоношенных детей составил 39,5%, что было в 4.5 раза выше чем у доношенных. Постнеонатальная смертность в ГРК составила 0.1% у недоношенных. Показатель постнеонатальной смертности в роддоме значительно отличается от этого показателя в амбулаторной помощи, в связи с ограниченными сроками пребывания детей в отделениях патологии новорожденных родильных учреждений. Таким образом, анализ структуры неонатальной смертности по данным годовой статистики показал, что наиболее высоким риском для жизни новорожденных является ранний неонатальный период, причём достоверно выше показатель РНС был группе доношенных детей. Анализ причин смертности по данным ВОЗ выявил 6 приоритетных причин неонатальной смертности: инфекции - 38%ж; недоношенность - 28%; асфиксия -23%; врожденные аномалии в - 7% и другие 6% случаев.

Диаграмма 3.9.

Причины ранней неонатальной смертности по данным статистики ГРК за 2017 год.



В нашем исследовании также была изучена структура РНС в зависимости от заболеваемости среди доношенных и недоношенных (Рис.3).

В городском родильном комплексе (ГРК) с 2005 года активно внедряется принципы безопасного материнства и ведения родов, а также международные рекомендации эффективного перинатального ухода, что привело к значительному количественному снижению неонатальной смертности и качественным изменениями её структуры.

В 2017г асфиксия как причина смерти составила 8,5%, тогда как по данным международной статистики этот показатель колеблется от 5 до 50%. Основными причинами интранатальной асфиксии явились патология пупочного канатика (в 17,6%) и отслойка плаценты (14,6%), так называемая другая патология плаценты была зарегистрирована в 14,2% наблюдений. В ГРК низкие показатели летальности от асфиксии до 9% явились результатом эффективного внедрения первичной реанимации новорожденных, рекомендован ААП и ВОЗ (2015г). Родовые травмы были причиной летальных исходов у 5.9%

доношенных детей. Основной причиной НС явилась пневмопатия, которая составила 71,9% и наблюдалась только в группе недоношенных детей. Увеличение данного показателя обусловлено внедрением международных критериев живорождения в Узбекистане. По данным статистики ГРК за 2017год инфекции в структуре НС составили 11,9%, что в 3 раз ниже международных показателей - 38% (ВОЗ) и является важным достижением внедрения политики “чистых рук” и инфекционного контроля в данном родильном учреждении.

По данным анализа перинатальных потерь, например, в России на втором месте по причинам гибели плода находятся врожденные аномалии развития (Q00 – Q99 МКБ-10): и они составили 7,2%. Увеличение числа мертворожденных из-за учета погибших на более ранних сроках беременности сочеталось с повышением доли врожденных аномалий развития. Следует подчеркнуть, что врожденные пороки развития (ВПР) по данным ВОЗ также, составили 7%, тогда как по данным нашего анализа ВПР или аномалии развития составили 11.9%.

Сравнительная оценка причин РНС у доношенных и недоношенных детей выявила разительные различия, так среди летальных случаев доношенных ВПР составили 40% относительно 7% у недоношенных. Асфиксия, родовые травмы, инфекции явились причиной смертности в равных пропорциях по 20% в группе доношенных, тогда как в структуре смертности недоношенных первое место занимали пневмопатия 71.9%, обусловленная незрелостью легких у глубоко недоношенных детей. Инфекции, как причина смертности снизились до 10,5% случаев РНС, что указывает как на эффективность внедрения инфекционного контроля, также на повышение качества выхаживания маловесных детей в данном ГРК.

Таким образом, НС находится в прямой зависимости от показателей частоты рождения детей с врожденной патологией, от качества

внедрения принципов эффективного перинатального ухода и эффективного инфекционного контроля в родильном комплексе, в соответствии рекомендациям ВОЗ , привели к позитивным структурным изменениям и количественным снижениям показателей неонатальной смертности в ГРК.

Таблица 3.11.

Сравнительный анализ причин летальных исходов в группах доношенных и недоношенных детей.

| Заболевания | Доношенные дети n=10 | | Недоношенные дети n=57 | |
|-------------------|-------------------------|----|---------------------------|------|
| | N | % | n | % |
| Аномалия развития | 4 | 40 | 4 | 7 |
| Асфиксия | 2 | 20 | 4 | 7 |
| Родовая травма | 2 | 20 | 2 | 3,5 |
| Пневмопатия | 0 | 0 | 41 | 71,9 |
| Инфекция | 2 | 20 | 6 | 10,5 |

Анализ неонатальной смертности по данным матрица BABIES за 2017год по весовым категориям позволил выявить, что РНС составила 2/3 от показателей неонатальной смертности , что в целом соответствуют мировым статистическим показателям. Отмечено , что в группе РНС наиболее высокий показатель 61,7% наблюдался среди детей с экстремально низкой массой тела. В группе доношенных детей превалировал показатель РНС .

Таблица 3.12.

**Анализ показателей неонатальной смертности в группах различных
весовых категорий**

| Вес при рождении | Умерло 0-6сут n=47 | | Умерло 7-28сут n=24 | |
|------------------|-----------------------|------|------------------------|------|
| | Факт. число | % | Факт. число | % |
| 500-999 | 29 | 61,7 | 14 | 58,3 |
| 1000-1499 | 6 | 12,7 | 7 | 29,1 |
| 1500-2499 | 1 | 2,12 | 2 | 8,3 |
| 2500 и более | 11 | 23,4 | 1 | 4,1 |
| Всего | 47 | 66,2 | 24 | 33,8 |

В группе доношенных детей в структуре РНС родовые травмы и асфиксии составили до 20% , что, вероятно, было обусловлено проблемами качества антенатального ухода и обеспечения безопасного родоразрешения . Анализ ПНС во весовым категориям установил зависимость частоты смертных случаев от массы при рождении, так в группе экстремально низкой массы показатель был 58,3%, тогда как в группе новорожденных с нормальной массой при рождении он составил 4,1%, т.е. был ниже в 14 раз.

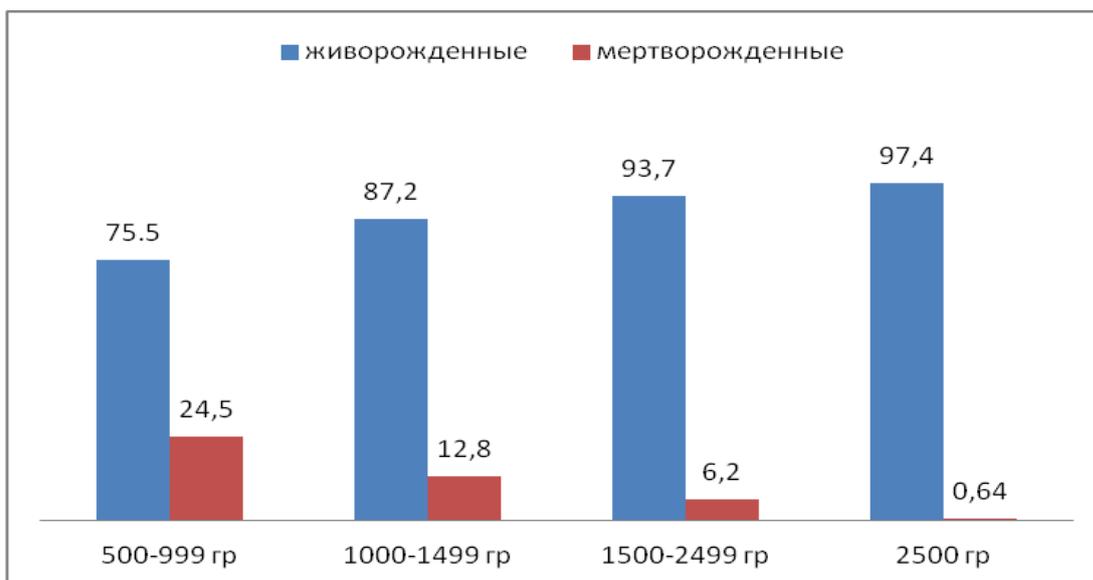
Мертворождением по определению МКБ-Х является «смерть продукта зачатия до его полного изгнания или извлечения из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности» и определяются смертью плода во время родов при сроках 22 недели и более, с массой 500грамм и более. Последние годы в мире наблюдается снижение мертворождаемости в связи с усовершенствованием современных акушерских технологии направленных на сохранение жизни плода.

В случаях мертворождения речь может идти о внутриутробной гипоксии плода (развившейся до начала родов – P20.0 МКБ-10) или

интранатальной гипоксии плода (развившейся во время родов – P20.1 МКБ-10). Подобное несоответствие может, видимо, обусловить различия количественных показателей причин мертворождаемости и перинатальной смертности в имеющихся данных литературы.

Диаграмма 3.10.

Анализ показателей мертворожденности за 2017 за год в группах различных весовых категорий.



Была установлена достоверная обратная зависимость мертворожденности от весовой категории плода. По мере увеличения веса этот показатель достоверно снижался, тогда как, напротив, отмечался значительный рост числа мертворождения в группах маловесных детей, так у плодов с массой 500-999 гр показатель составил 24,5% , при 1000-1499гр -12,8%; при 1500-2499 гр-6,2%; 2500гр и более -0,64% соответственно от всех случаев мертворожденности за отчетный период.

Таким образом, НС находится в прямой зависимости от показателей частоты рождения детей с врожденной патологией, от качества внедрения принципов эффективного перинатального ухода и

инфекционного контроля в родильном комплексе, что значительно повлияли на снижение показателей РНС, а также изменило структуру НС в целом, приблизив к международным показателям стран, внедрившим лучшие практики неонатального ухода.

Увеличение доли мертворожденности на ранних сроках гестации в группах детей с экстремально и очень низкой массой при рождении связано с глубокой морфофункциональной незрелостью плодов и и увеличением доли врожденных пороков их развития

Инновационные технологии с использованием матрицы BABIES-инструмента анализа неонатальной и младенческой смертности позволяет объективно оценивать качество оказания перинатальной помощи в родильных комплексах и своевременной разработке стратегии по устранению пробелов и недостатков.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3

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.

Поздний или ранний репродуктивный возраст, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, неблагоприятные социально-экономические условия жизни матери, являются факторами, повышающими риск преждевременных родов.

Осложнениями беременности, оказывающие статистически значимое влияние на срок родов по данным нашего исследования, явились социальный статус беременной, инфекционные осложнения в 1 триместре (ОРЗ и уреоплазмоз), угроза прерывания беременности на любом сроке, истмико-цервикальная недостаточность, нарушения маточно-плацентарного кровотока и маловодие.

Наиболее тяжелые осложнения недоношенности, требующие реанимационных мероприятий в 100% случаев, статистически значимо чаще встречались среди детей, родившихся со сроком гестации 29-33 недель.

При анализе неонатальной смертности определилось, что НС находится в прямой зависимости от показателей частоты рождения детей с врожденной патологией, от качества внедрения принципов эффективного перинатального ухода и инфекционного контроля в родильном комплексе, что значительно повлияли на снижение показателей РНС, а также изменило структуру НС в целом, приблизив к международным показателям стран, внедрившим лучшие практики неонатального ухода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота преждевременных родов в мире колеблется в пределах 5-10% и, несмотря на повсеместное внедрение в медицинскую практику новейших перинатальных технологий, не имеет тенденции к снижению. Это обусловлено высокой частотой экстрагенитальной патологии среди беременных женщин, широким использованием вспомогательных репродуктивных технологий и ростом числа многоплодных беременностей.

Несмотря на современные методы диагностики и лечения угрозы преждевременных родов, их уровень не только не снижается, но в некоторых странах, таких как США, Великобритания, Франция и Россия даже увеличивается [13].

Преждевременные роды остаются нерешенной проблемой здравоохранения, поскольку они напрямую влияют на перинатальную заболеваемость и смертность. Так, 60-70% младенческих смертей – это ранняя смертность ввиду преждевременных родов.

Последствия преждевременных родов многообразны и зачастую выходят за рамки акушерской науки и практики, являя собой общемедицинскую и социально-материальную проблему.

Целью исследования явилось, изучение клинико-лабораторных исследований особенности адаптации и перинатальные исходы у недоношенных детей 34-37 недель в неонатальном и младенческом возрасте.

Исследование проведено на базе кафедры неонатологии в отделении патологии новорожденных РПЦ и клинической больницы № 5 города Ташкента.

В исследовании «случай-контроль» I группу (основную) группу составили 40 поздно недоношенных детей со сроком гестации 34-37 недель.

II группу составили 25 глубоко недоношенные дети 29-33 недель гестации, III группу составили 25 здоровые доношенные дети от физиологических беременностей и родов без факторов риска в перинатальном периоде с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов, со сроком гестации от 38 -42 недель гестации.

У всех пациенток изучались данные семейного и собственного анамнеза в отношении преждевременных родов, а также данные о гестационном сроке на момент рождения отца ребенка. Изучался соматический и акушерско-гинекологический анамнез, данные клинико-лабораторного обследования. Особое внимание уделяли течению и исходам предыдущих беременностей, наличию аборт, выкидышей позднего срока, преждевременных родов, гинекологические заболевания, наличие оперативных вмешательств, в том числе на матке и придатках.

Нами были подробно изучены особенности семейного и собственного анамнеза с акцентом на наличие преждевременных родов, социального статуса, исходной клинической характеристики, течения беременности, наличие или отсутствие угрозы преждевременных родов, течение родов и раннего послеродового периода, проанализированы особенности течения раннего неонатального периода новорожденных.

Анализ возрастных особенностей у женщин определился в пределах от 18 до 42 лет и составил в среднем $28,6 \pm 4,8$ лет; в I группе средний возраст составил – $28,1 \pm 5,3$ лет, во II группе – $28,2 \pm 5,2$ лет, в III группе - $31,4 \pm 5,6$.

Таким образом, известно, что наиболее благоприятным для зачатия и рождения детей является возраст от 19 до 29 лет. Как юный, так и поздний возраст матери ведет к ряду дополнительных факторов, влияющих на возникновение репродуктивных патологий и рождение нездорового потомства, что обусловлено возрастными особенностями эндокринной функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и сосудистым обеспечением гестационного процесса.

Практически все женщины проживали в одинаковых климато-географических условиях, преимущественно в г. Ташкенте и Ташкентской области. При изучении социально-экономического статуса среди обследованных пациенток были выявлены некоторые различия в уровне образования, у женщин с очень ранними и ранними преждевременными родами статистически значимо чаще было среднее образование, а у женщин с поздними преждевременными и своевременными родами - высшее ($p < 0,05$).

Большинство пациенток имели статус служащих и домохозяек, с равным распределением в основной и контрольной группах. Условия труда не были связаны с профессиональными вредностями.

Существенное влияние на репродуктивную функцию и здоровье детей оказывают паритет беременностей и родов у женщины, а также их исход. Изучение особенностей акушерского анамнеза у женщин обследуемой группой выявило следующие особенности: в первой группе исследования первую беременность имели 25 женщин (62,5%). Повторно беременных первородящих пациенток было 5 (12,5%). Повторнородящих женщин было 10 (25%), из них 4 много рожавших (10%). Во второй группе исследования со сроком гестации 29-33 недель первую беременность и роды имели 6 женщин (24%), в сравнении с 62,5% в первой группе исследования, повторно рожавших 19 (76%) из них много рожавших составило 9 (36%) женщин.

При анализе репродуктивной функции определилось что, первобеременные и, соответственно, первородящие статистически значимо чаще встречались среди женщин из группы своевременных родов, тогда, как среди всех групп преждевременных родов достоверно больше женщин с 3 и более беременностями в анамнезе и многорожавших (более 3 родов) ($p < 0,05$). Большее количество беременностей может указывать как на большее количество родов, так и на неблагоприятные исходы беременности, такие, как аборт,

самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, а также преждевременные роды.

Акушерский анамнез был отягощен у подавляющего большинства женщин во второй группе исследования. Так, медицинский аборт в анамнезе был у 7 женщин (27%),.

Самопроизвольное прерывание беременности отмечалось у 4 (16%), из них повторные в 2 (8%) женщин, неразвивающиеся беременности – у 4(16%) пациенток, причем 2 и более неразвивающихся беременностей в анамнезе имели 2 пациенток (8%).

Таким образом, четверть женщин (25%) имели в анамнезе внутриматочное вмешательство: выскабливание полости матки по поводу или медицинского, или самопроизвольного аборта, или замершей беременности, а также диагностические и лечебно-диагностические выскабливания полости матки. Известно, что наличие преждевременных родов в анамнезе является одним из факторов риска повторных преждевременных родов, который увеличивается у них в 2,5 раза.

При анализе клинической характеристики новорожденных в группах исследования были получены следующие результаты.

Оценка по шкале Апгар детей при рождении в группе ранних преждевременных родов (29-33 недель) была ниже, чем в остальных группах и составила в среднем $6,4 \pm 1,5$ на 1ой минуте и $7,3 \pm 0,5$ на 5-ой минуте, в сравнении с группой контроля $7,9 \pm 0,2$ на 1 ой минуте и $8,9 \pm 0,2$ на 5 ой минуте.

Была проанализирована заболеваемость новорожденных, наиболее тяжелая ситуация наблюдалась в группе преждевременных родов со сроком гестации 29-33 недель, в которых статистически значимо чаще встречались все виды рассматриваемой патологии, что объясняется недоношенностью. В группе II чаще по сравнению с группой I и соответственно с группой контроля встречались такие нозологии, как

ретиальные кровоизлияния и затянувшаяся желтуха($p<0,05$), что связано с более тяжелой степенью недоношенности новорожденных на данном сроке гестации. Внутриутробная инфекция статистически значимо чаще встречалась среди всех недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными($p<0,05$).

Соответственно своему состоянию дети сразу после рождения были распределены в ОРИТН, ОПН и ОФН.

Учитывая степень недоношенности все дети (25 новорожденных) из 2 группы исследования потребовали интенсивной терапии в условиях реанимации 44%, в условиях ОПН 66%. Среди новорожденных из 1 группы исследования 75% новорожденных находились в ОФН, 5% в ОРИТ и 20% в ОПН, и в группе своевременных родов 1 новорожденный был госпитализирован в ОПН в связи с РДС.

Таким образом, наиболее тяжелые осложнения недоношенности, требующие реанимационных мероприятий в 100% случаев, статистически значимо чаще встречались среди детей, родившихся со сроком гестации 29-33 недель.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенный нами анализ показал, что:

1. Поздно-недоношенные дети составили 9,1% от общего числа живорожденных детей и 77,1% среди недоношенных. Превалирующим фактором риска поздних преждевременных родов явилось сочетание урогенитальных инфекций в сочетании с анемиями, относительно глубоко недоношенных, где достоверно превалировали перинатальные факторы риска акушерской патологии матери и со стороны ребенка: задержки и пороки развития, гипоксия и ВУИ плода.
2. Дизадаптивные нарушения физического развития у поздно-недоношенных детей проявились в виде потери массы более 15% у 67% обследованных детей, в сочетании с замедленным темпом восстановления первоначальной массы тела в среднем к 19 дню жизни (8-32 сутки)
3. Относительная морфо-функциональная незрелость поздно-недоношенных детей привела к дисадаптивным нарушениям в виде гипогликемии у 15,6%; гипербилирубинемии -15,8%; нарушениям питания -39,3%. Также у них отмечена повышенная заболеваемость асфиксии (31,6% относительно 6,6% у доношенных); пневмопатии (10,3%- 0,3%); поражения ц.н.с., ВЖК (16,5%-2,1%) и соответствующих терапевтических вмешательств: фототерапия (8,9% относительно 0%); парентеральное питание (17,3% -3,1%); СРАР (10,3% -1,8%); ИВЛ (4,8% - 0,64%)
4. Перинатальные состояния у поздно - недоношенных детей чаще имели негативные исходы относительно группы доношенных, так показатель мертворожденности был выше в 6 раз; достоверно в 10 раз выше была потребность в госпитализации в отделениях ОРИТ (22,1% относительно доношенных 2,6%) и ОПН (20% - 2,81%); поздняя неонатальная смертность была выше в 2 раза (8,3% - 4,3%).

НАУЧНО ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ.

Проведенное исследование даёт возможность прогнозировать риск развития преждевременных родов у группы женщин на этапе планирования и в ранние сроки беременности, что позволит более обоснованно выбирать тактику ведения пациенток и проводить профилактические мероприятия до развития клинических признаков угрожающих преждевременных родов и связанных с ними перинатальных и отдаленных осложнений.

Поздний и ранний репродуктивный возраст, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, неблагоприятные социально-экономические условия жизни матери, являются статистически значимыми факторами, ассоциированными с преждевременными родами.

ПРИЛОЖЕНИЕ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Тезис: Дониева Н.Я., Фазылова А.Ш., Исмаилова М. А. «ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПОЗДНО-НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ»// “ПЕДИАТРИЯ СОХАСИДА ЁШ ОЛИМЛАРНИНГ ЮТУКЛАРИ” 17-18апрел 2018 г.- С 66-67.

2. Тезис: Исмаилова М. А., Дониева Н. Я. «ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ИННОВАЦИОННОГО ИНСТРУМЕНТА — МАТРИЦЫ BABIES»//XXI Конгресс педиатров России. 15-17 февраля 2019 г –С 96.

3. Тезис: Исмаилова М.А., Абдукадирова М.К., Дониева Н.Я., Каримова З.Г. «ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ» // X Международной научной конференции «Студенческий научный форум 2018». 2018/9/4963/.

4. Статья: Исмаилова М.А., Дониева Н.Я., Ходжамова Н.К., Турсунбаева Ф.Ф. // «Перинатальные исходы у новорожденных от поздних преждевременных родов» XI Международной научной конференции «Студенческий научный форум 2019». 2019/article/2018012262/.

5. Статья: Исмаилова М.А., Дониева Н.Я., Хусанова Т.Ш. «ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ ПОЗДНИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ» НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ "GLOBUS"

XXXX МЕЖДУНАРОДНАЯ// 04 апреля 2019г –С 33.

6. Статья: Исмаилова М.А., Абдукадирова М.К., Юсупова З.З., Дониева Н.Я., «УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН У НОВОРОЖДЕННЫХ» XI Международной научной конференции «Студенческий научный форум 2019». 2019/article/2018015587/.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

I. Произведения президента Республики Узбекистан Мирзиёева Ш.М.

1. Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года

2. Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» от 20 июня 2017 года.

II. ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА.

3. ВОЗ, информационный бюллетень, № 331, ноябрь 2012 г.1
Козлов П.В., Иванников Н.Ю., Кузнецов П.А., Богаева И.И. Эпидемиология, этиология и патогенез поздних преждевременных родов.// Акушерство, гинекология, репродукция. – 2015. – Том 9. - № 1. – С. 68-76.

4. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. «Недоношенность» как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 3. Система последующего наблюдения за недоношенными детьми. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 43–48.

5. Мамедалиева Н.М., Бапаева Г.Б. Преждевременные роды. - Алматы: 2006. - 160 с.

6. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства//Акушерство и гинекология. -2012. - №8(2). - С.4-10.

7. Василенко Л.В., Степанов С.А., Василенко Т.Л. Преждевременные роды, морфология последа и задержка развития

плода// Саратовский научно-медицинский журнал.- 2007. - №3(17).
- С. 93-95.

III. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.

8. Алтынник Н.А., Медведев М.В., Юдина Е.В., Blass Н.-G.К. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития в ранние сроки беременности М.: Реальное время.-2001.-160 с.

9. Антенальная диагностика и тактика при пороках развития плода и новорожденного (Методич. пособие под ред. Немиловой Т.К.), СПб.:Изд-во СПбГМУ.-2002 88 с.

10. Байбарина Е.Н. Служба родовспоможения в Российской Федерации: достигнутые результаты и перспективы развития. Заместитель главного врача 2014; 5: 6–14.

11. Башмакова Н.В. Сверхранние преждевременные роды: новые результаты. Оптимизация клинических исходов преждевременных родов: опыт Уральского федерального округа. Status praesens 2014; 12: 13–23.

12. Козлов П.В., Иванников Н.Ю., Кузнецов П.А., Богаева И.И. Эпидемиология, этиология и патогенез поздних преждевременных родов.// Акушерство, гинекология, репродукция. – 2015. – Том 9. - № 1. – С. 68-76.

13. Мамедалиева Н.М., Бапаева Г.Б. Преждевременные роды. - Алматы: 2006. - 160 с.

14. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства//Акушерство и гинекология. -2012. - №8(2). - С.4-10.

15. Василенко Л.В., Степанов С.А., Василенко Т.Л. Преждевременные роды, морфология последа и задержка развития плода// Саратовский научно-медицинский журнал.- 2007. - №3(17). - С. 93-95.

16. Бактериальный вагиноз / Л. В. Кудрявцева [и др.]. – М., 2001.
17. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? / Е.Э. Плотко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 66- 70.
18. Громова, А. Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А. Ю. Громова, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 3–12.
19. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с. 5. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – №4. – С. 32-40.
20. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О. В. Макаров [и др.]. — М : ГЭОТАР-медиа, 2007.
21. Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / Симбирцев А.С. Громова А.Ю. // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 3-10.
22. Сотникова, Н. Ю. Иммунологическая загадка беременности / Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, А. В. Кудряшова. – Иваново : МИК, 2005. – 276 с. 129
23. Урогенитальные инфекции у женщин: клиника, диагностика, лечение / под ред. В. И. Кисиной, К. И. Забирова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – 280 с.
24. . Сафина А.И., Лутфулин И.Я., Рыбкина Н.Л. Последующее наблюдение недоношенных в Клинике развития Университета Эмори (США). Вестник современной клинической медицины 2013; 1: 86–90.
25. Коновалов О.Е., Харитонов А.К. Современные тенденции перинатальной и неонатальной смертности в Московской области. Вестник РУДН, Медицина, 2016, №1, стр. 135-139

26. Федорова Л.А., Пулин А.М., Цыбулькин Э.К. Проблема качества жизни детей с низкой и экстремально низкой массой тела. 2009; http://www.airspb.ru/biblio_51.shtml [Phedorova L.A., Pulin A.M., Tsybulkin E.K. The problem of quality of life in children with low and extremely low birth weight. 2009; http://www.airspb.ru/biblio_51.shtml (in Russ)]

27. Курносов Ю.В., Мерзлова Н.Б., Винокурова Л.Н., Батурин В.И. Результаты отдаленных наблюдений за состоянием здоровья глубоконедоношенных детей. Детская больница 2013; 2: 3–5. [Kurnosov Y.V., Merzlova N.B., Vinokurova L.N., Baturin V.I. Results of longitudinal supervision of state of very premature infants. Detskaya bol'nitsa 2013; 2: 3–5. (in Russ)]

28. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Принципы организации помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59 (1): 40–46. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S. Principles in the organization of care to premature infants in the postneonatal period. Ros vestn perinatol i pediater 2014; 59 (1): 40–45. (in Russ)]

29. Демьянова Т.Г., Пригожин Е.А., Авдеева Т.Г., Григорьянц Л.Я. Состояние здоровья детей на первом году жизни, родившихся с массой тела менее 1500 г. Детская больница 2000; 2(16): 9–12. [Demyanova T.G., Prigodgin E.A., Avdeeva T.G., Grigoryantz L.Y. The health status in children with birth weight less than 1500 g in the first year of life. Detskaya bol'nitsa 2004; 2(16): 9–12. (in Russ)]

30. А.И.Щеголов, У.Н.Туманова, М.П.Шувалова, О.Г.Фролова “Сравнительный анализ мертворождаемости в Российской Федерации в 2010-2012гг.” Стр 58-62.

IV. ЗАРУБЕЖНАЯ ЛИТЕРАТУРА.

31. A Case-Control Study of Preterm Delivery Risk Factors According to Clinical Subtypes and Severity / M. Ip [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2010. – Vol. 36 (1). – P. 34–44.

32. A new role for natural killer cells, interleukin (IL)-12, and IL-18 in repeated implantation failure after in vitro fertilization / N. Ledee-Bataille [et al.] // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 81. – P. 59–65.

33. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy / D. J. Rouse [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359 (9). – P. 895- 905.

34. Amniotic fluid interleukin- 18 at mid-trimester genetic amniocentesis: relationship to intraamniotic microbial invasion and preterm delivery / G. Daskalakis [et al.] // Br. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 116. – P. 1743–1748.

35. Amon, E. Preterm labor / E. Amon // In: Medicine of the fetus and mothers / E. A. Reece, J.C. Hobbins (eds). – Philadelphia : Lippincott-Raven, 1999. – P. 529– 579.

36. Annual summary of vital statistics: 2007 / M. Heron [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125. – P. 4-15.

37. Arg16 homozygosity of the beta2-adrenergic receptor improves the outcome after beta2-agonist tocolysis for preterm labor / R. Landau [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 78 (6). – P. 656-663.

38. Association of Genetic Variants, Ethnicity and Preterm Birth with Amniotic Fluid Cytokine Concentrations / R. Menon [et al.] // Ann. Hum. Genet. – 2010. – Vol. 74. – P. 165–183.

39. Association of the Gln27Glu polymorphism of the beta-2-adrenergic receptor with preterm labor / M. Ozkur [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2002. – Vol. 77 (3). – P. 209-215. 130

40. Association study of the interleukin-1 beta (C-511T) genetic polymorphism with major depressive disorder, associated symptomatology,

and antidepressant response / Y. W. Yu [et al.] // Neuropsychopharmacology. – Vol. 28 (6). – P. 1182- 1185.

41. Astolfi, P. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order, and fetal gender / P. Astolfi, L. A. Zonta // Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 14. – P. 2891–2894.

42. Bacterial vaginosis and preterm birth: a prospective community-based cohort study / P. Oakeshott [et al.] // Br. J. Gen. Pract. – 2004. – Vol. 54 (499). – P. 119-122.

43. Bacterial vaginosis [Electronic resource] // [www.herpes - coldsores.com/std/bacterial_vaginosis.htm](http://www.herpes-coldsores.com/std/bacterial_vaginosis.htm).

44. Bakketeig, L. S. The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births / L. S. Bakketeig, H. J. Hoffman, E. E. Harley // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1979. – Vol. 135. – P. 1086–1103.

45. Barnes, K. C. Genetic epidemiology of health disparities in allergy and clinical immunology / K. C. Barnes // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 117. – P. 243–254.

46. Betamimetics for inhibiting preterm labour / S. Anotayanonth [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2004. – №. 4. – CD004352.

47. Bhandari, A. Pathogenesis, pathology and pathophysiology of pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia in premature infants / A. Bhandari, V. Bhandari // Front Biosci. – 2003. – Vol. 8. – P. e370-e380.

48. Bidirectional cytokine interactions in the maternal–fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? / T. G. Wegmann [et al.] // Immunol. Today. – 1993. – Vol. 14. – P. 353–356.

49. Biomarkers and cervical length to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women / J. A. Bastek [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 122 (2 Pt. 1). – P. 283-289. 131

50. Births: Preliminary Data for 2005. – National Center for Health Statistics, 2006.

52. Blumenfeld, Y. Prematurity prevention: the role of acute tocolysis / Y. Blumenfeld, D. Lyell // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 136–141.

53. Boraschi, D. IL-18 in autoimmunity : review / D. Boraschi, C. A. Dinarello // *Eur. Cytokine Netw.* – 2006. – Vol. 17. – P. 224–252.

54. Brocklehurst, P. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy / P. Brocklehurst, M. Hannah, H. McDonald // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000.

55. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour [Electronic resource] / J. F. King [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003. – № 1. – CD002255.

56. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine / J. F. King [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2003. – Vol. 43 (3). – P. 192-198.

57. Cervical insufficiency : ACOG Practice Bulletin № 48 // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 102. – P. 1091-1099.

58. Child Mortality Report 2018, Levels and Trends in, UNICEF, WHO, WBG, UN. – 2018

59. Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era / R. Hintz [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2005. – Vol. 90. – P. F128–F133. 39. Chrousos, G. P. Organization and Integration of the Endocrine System Sleep / G. P. Chrousos // *Med. Clin.* – 2007. – Vol. 2 (2). – P. 125-145.

60. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array / A. J. Szarka [et al.] // *BMC Immunol.* – 2010. – Vol. 2. – P. 11–59.

61. Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation / V. Giedraitis [et al.] // *J. Euroimmunol.* – 2001. – Vol. 112 (Suppl. 1-2). – P. 146-152. 132

62. Combination of cervical interleukin-6 and -8, phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 and transvaginal cervical ultrasonography in assessment of the risk of preterm birth / M. Kurkinen-Raty [et al.] // Br. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 108 (8). – P. 875-881.

63. Conde-Agudelo, A. Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancy : a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero // J. Matern. Fet. Neonat. Med. – 2010. – Vol. 23 (12). – P. 1365-1376.

64. Conde-Agudelo, A. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero, J. P. Kusanovic // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204. – P. 134.e1-20.

65. Cost-effectiveness analysis of cervical length measurement and fibronectin testing in women with threatened preterm labor / G. J. Van Baaren [et al.] // Am. J. Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 209 (5). – P. 436.e1-e8.

66. Shuangshuang Li, Bo Xi. Preterm birth is associated with risk of essential hypertension in later life. International Journal of Cardiology. 2014; 172: 361–363.

67. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. Public Health. 2014; 128 (5): 399–403.

68. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon. Howson C.P., Kinney M.V., Lawn J.E., eds. The Global Action Report on Preterm Birth. Geneva: World Health Organization, 2013.

69. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, et al. Increased risk of adverse neurological development of late preterm infants. J. Pediatr. 2009; 154 (2): 169–176.

71. Lindstrom K, Lindbald F, Hjern A. Psychiatric morbidity in adolescent and young adults born preterm: a Swedish national cohort study. J. Pediatrics. 2009; 123 (1): e47–53.

72. Morse SB, Zheng H, Tang T, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. J. Pediatrics. 2009; 123 (4): 622–629.

73. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, et al. School outcomes of late preterm infants: Special needs and challenges for infants at 32 to 36 weeks gestation. *J. Pediatr.* 2008; 143 (1): 25–31.

74. Raja Nandyal, Kris Sekar. Late preterm infant — Nature's unfinished master piece. *CJCP.* 2013; 15 (12): 1037–1044

75. Kwinta P, Klimek M, Grudzien A, et al. Intellectual and motor development of extremely low birth weight (≤ 1000 g) children in the 7th year of life; a multicenter, cross-sectional study of children born in the Malopolska voivodship between 2002 and 2004. *Med. Wieku Rozwoj.* 2012; 16 (3): 222–231.

76. Vasylyeva TL, Barche A, Chennasamudram SP, et al Obesity in prematurely born children and adolescents: follow up in pediatric clinic. *Nutr. J.* 2013; 12 (1): 150.

77. de Jong M, Lafeber HN, Cranendonk A, van Weissenbruch MM. Components of the metabolic syndrome in early childhood in very-low-birth-weight infants. *Hormone Research in Pediatrics.* 2014; 81: 43–49.

78. Robertson A.F. Reflections on errors in neonatology: I. The «Hands-Off» years, 1920 to 1950. *J Perinatol* 2003; 23 (1): 48–55.

79. Silverman W.A., Fertig J.W., Berger A.P. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics* 1958; 22 (5): 876–886.

80. Drillien C.M. *The Growth and Development of the Prematurely Born Infant.* Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1964; 94.

81. Lucey J., Ferriero M., Hewitt J. Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics* 1968; 41 (6): 1047–1054.

82. Reynolds E.O. Effect of alterations in mechanical ventilator settings on pulmonary gas exchange in hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 1971; 46 (246): 152–159.

83. Gregory G.A., Kitterman J.A., Phibbs R.H., Tooley W.H., Hamilton W.K. Treatment of the idiopathic respiratory- distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971; 284 (24): 1333–1340.
84. Anderson P.J., Doyle L.W. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2000; 30 (4): 227–232.
85. Duvanel C.B., Fawer C.L., Cotting J., Hohlfeld P., Matthi J.M. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134 (4): 492–498.
86. Cooke R.W. Are there critical periods for brain growth in children born preterm? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91 (1): 17–20. DOI: 10.1136/adc.2005.077438
87. Odom S.L., Hanson M.J., Blackman J.A., Kaul S. (*eds*). *Early Intervention Practices Around the World*. Baltimore, MD: Paul H. Brookes Publishing Co., Inc., 2003; 78.
88. The history of neonatology. Available from: [www. neonatology. org/tour/history.html](http://www.neonatology.org/tour/history.html). Accessed. July 2016.
89. Philip A.G. The evolution of neonatology. *Pediatr Res* 2005; 58 (4): 799–815.
90. Silverman W.A. A cautionary tale about supplemental oxygen: the albatross of neonatal medicine. *Pediatrics* 2004; 113 (2): 394–396.
91. Silverman W.A., Fertig J.W., *Berger A.P.* The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics* 1958; 22 (5): 876–886.
92. Nosarti C., Giouroukou E., Micali N., Rifkin L., Morris R.G., Murray R.M. Impaired executive functioning in young adults born very preterm. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13 (4): 571–581. DOI: 10.1017/S1355617707070725

93. Symington A., Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infant. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD001814. DOI: 10.1002/14651858. CD001814.pub2
94. Vickers A., Ohlsson A., Lacy J.P., Horsley A. Massage for promoting growth and development of preterm and/ or low birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD000390.pub2. DOI:10.1002/14651858. CD000390.pub.2
95. Conde-Agudelo A., Diaz-Rossello J.L., Belizan J.M. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD002771. DOI: 10.1002/14651858. CD002771
96. Anderson G.C. Current knowledge about skin-to-skin (kangaroo) care for preterm infants. *J Perinatol* 1991; 11: 216–226.
97. Bier J.B., Ferguson A.E., Morales Y., Liebling J.A., Archer D., Oh W., Vohr B.R. Comparison of skin-to-skin contact with standard contact in low-birth-weight infants who are breast-fed. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1265–1269.
98. Hurst N.M., Valentine C.J., Renfro L., Burns P., Ferlic L. Skin-to-skin holdings in the neonatal intensive care unit influences maternal milk volume. *Perinatol* 1997; 17: 213–217.
99. Rojas M.A., Kaplan M., Quevedo M., Sherwonit E., Foster L., Ehrenkranz R.A., Mayes L. Somatic growth of preterm infants during skin-to-skin care versus traditional holding: a randomized, controlled trial. *Dev Behav Pediatr* 2003; 24: 163–168.
100. Miles R., Cowan F., Glover V., Stevenson f., Modi N. A controlled trial of skin-to-skin contact in extremely preterm infants. *Early Plum Dev* 2006; 82: 447–455.
101. Bergman N., Linley L.L., Fawcus S.R. Randomized controlled trial of skin-to-skin contact from birth versus conventional incubator for physiological stabilization in 1200- to 2199-gram newborns. *BJOG* 2004; 111 (2): 165–167.

102. Feldman R., Eidelman A.I., Sirota L., Weller A. Comparison of skin-to-skin (kangaroo) and traditional care: parenting outcomes and preterm infant development. Pediatrics 2002; 110:

103. Child Mortality Report 2018, Levels and Trends in, UNICEF, WHO, WBG, UN

104. The Lancet stillbirth series 2011. 377 (9775) p1448 – 1463

105. Van Olmen J et al.: The Health Systems Dynamics Framework. Health, Culture and Society 2012, 2(1):1–12.

V. Интернет-ресурсы:

106. www.elibrary.ru;

107. www.cyberleninka.ru;

108. www.dissercat.com;

109. www.medicalplanet.su;

110. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed;

111. www.sciencedirect.com;

112. www.cochrane.org; www.choose