

Борисова Л.Г., Захарова С.Ю.

Синдром задержки внутриутробного роста плода как фактор риска формирования кардиоваскулярной патологии у детей (обзор литературы)

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург

Borisova L.G., Zakharova, S.U.

Syndrome of delay of prenatal height of fruit as risk of forming of kardiovaskulyarny pathology factor for children (review of literature)

Резюме

Статья посвящена обзору актуальной проблемы в педиатрии: развития кардиоваскулярных нарушений у детей, рожденных с синдромом задержки внутриутробного роста плода. Приводятся данные о причинах, патогенезе и характере кардиоваскулярных нарушений у новорожденных и детей старшего возраста.

Ключевые слова: новорожденные, задержка внутриутробного развития, сердечно-сосудистая система

Summary

The article is sanctified to the review of issue of the day in paediatrics: to development of kardiovaskulyarny violations for the children born with the syndrome of delay of antenatal height of fruit. Cited data about reasons, pathogeny and character of kardiovaskulyarny violations at new-born and children of senior age.

Key words: neonatal infants, intrauterine growth retardation, cardiovascular system

Проблема задержки внутриутробного роста и развития плода (ЗВУР) оста-ется одной из актуальных в современной педиатрии. Значимость данной патологии определяется большим удельным весом ее в структуре перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости, а также неблагоприятным медико-биологическим и социальным прогнозом в будущем. Последствия перенесенного длительного внутриутробного страдания плода обуславливают в постнатальном периоде нарушение адаптации, снижение сопротивляемости организма новорожденного, могут привести к отклонению физического, соматического и нервно-психического развития в последующие периоды жизни детей.

ЗВУР - синдром, который появляется во внутриутробном периоде и характеризуется замедлением, остановкой или отрицательной динамикой размеров плода и проявляется у новорождённого снижением массы тела (как интегрального показателя размеров плода) на два и более стандартных отклонения (или ниже 10-го перцентиля) по сравнению с должнствующей для гестационного возраста (т.е. срока беременности, при котором ребёнок родился). У 80% детей с ЗВУР снижение массы тела сочетается с аналогичным отклонением длины тела (роста) и окружности груди, у 64% — окружности головы [1].

Частота рождения детей с СЗВУР варьируется и зависит от критериев, положенных в основу постановки диагноза, от генетического груза в популяции, социально-экономических, географических условий проживания. По данным ВОЗ, в акушерской практике частота рождения детей с СЗВУР колеблется от 3 до 31% случаев, в странах Западной Европы – 6,5%, в США – 10 -15%, в России – 2,4 – 17% [2]. По данным Н.П. Шабалова (2008) в популяции новорожденных г. Москвы частота рождения детей с СЗВУР составляет 67,4 на 1000 родившихся живыми доношенных новорожденных. Смертность среди доношенных плодов с ЗВУР в 3-10 раз превышает таковую у плодов с нормальными показателями физического развития. Среди мертворожденных недоношенных плодов, дети с ЗВУР составляют 62,8 %, а умерших в перинатальном периоде - 41,9 % [3].

В настоящее время выделяют 4 группы факторов, приводящих к СЗВУР: материнские, социально-биологические, плацентарные и плодовые.

1. Материнские — дефицит массы тела до и в момент наступления беременности, дефекты питания во время беременности (резкий дефицит белков и витаминов, цинка, селена и других микроэлементов), короткий срок (менее 2 лет между беременностями), многоплодие, антифосфолипидный синдром (АФС), гипертоническая болезнь и заболевания сердечно-сосудистой системы с

сердечной недостаточностью, хронические заболевания почек и легких, гемоглобинопатии, сахарный диабет I типа с сосудистыми осложнениями, ожирение, болезни соединительной ткани, длительный бесплодный период, выкидыши, рождение предыдущих детей в семье с низкой массой, гестозы, инфекции, приведшие к внутриутробному инфицированию плода, прием некоторых медикаментов (например, антимагнетиков, бета-блокаторов, дифенина, оральных антикоагулянтов и др.).

2. Социально-биологические — низкий социально-экономический и образовательный уровень матери, вредные привычки матери — курение, употребление спиртных напитков и наркотиков, нерациональное питание, работа в неблагоприятных условиях, неуравновешенность, нежелательность ребенка, подростковый возраст, проживание в высокогорной местности, профессиональные вредности у матери (работа в горячем цехе, вибрация, проникающая радиация, химические факторы и др.).

3. Плацентарные — недостаточная масса и поверхность плаценты (менее 8% массы тела новорожденного), ее структурные аномалии (инфаркты, кальциноз, фиброз, гемангиома, единственная артерия пуповины, тромбозы сосудов, плацентит и др.) и частичная отслойка (все вышеперечисленные факторы могут быть следствием АФС), а также аномалии прикрепления (низкое расположение плаценты, предлежание и др.) и пороки развития плаценты, как первичные, так и вторичные по отношению к материнской патологии.

4. Плодовые — конституциональные (генетические особенности, пол, поло-женое), наследственные синдромы (трисомия по 21, 18 или 13-й хромосоме), внутриутробные инфекции, аномалии плода (врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, единственная артерия пуповины, фето-фетальный трансфузионный синдром) [4,5,6].

У 40% детей выявить причину ЗВУР не удается (идиопатическая ЗВУР), при этом у трети из них в родословной (чаще по линии матери) есть и другие члены семьи с низкой массой при рождении.

До настоящего времени не существует общепринятого определения синдрому задержки внутриутробного развития, поэтому в литературе данное состояние имеет одновременно несколько названий: "small for gestational age", (SGA), «задержка внутриутробного развития плода» [7,8,9], «пренатальная задержка роста» [10], «внутриутробная гипотрофия» [11,12], «синдром задержки роста плода» [13], «синдром, представляющий собой результат сложной поликаузальной реакции плода и плаценты, возникающей при самых различных патологических состояниях материнского организма» [14].

Согласно Международной классификации болезней X пересмотра (1996 год), ЗВУР относят к классу болезней XI «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» и трактуют как замедленный рост и недостаточность питания плода: маловесный для гестационного возраста плод (P 05.0), малый размер плода для гестационного возраста (P 05.1). В целях распознавания различных вариантов ЗВУР широкое распространение имеет массо-ростовой индекс (МРИ) ("ponderal index"),

вычисляемый по формуле: МРИ = масса при рождении (г) x 100/(длина тела, см²), который в норме должен быть в пределах от 60 до 80; при гипотрофии I степени - 59-55; при II степени - 54-50; при III степени - меньше 50.

В зависимости от массы и МРИ предлагается классифицировать ЗВУР следующим образом:

Первый тип является классическим, характеризующийся практически нормальным ростом скелета и головы, но сниженным количеством подкожного жира и снижением мышечной массы. Данный вариант так же описывается в литературе как синдром Клиффорда — диспропорциональная, асимметричная задержка роста, подострый вариант ЗВУР. В отечественной литературе нередко в качестве синонима используется термин «гипотрофический вариант» [1,6,7,15,16]. Второй тип, называется хроническим, характеризуется одновременным нарушением процессов роста мягких тканей и скелета. Он именуется пропорциональным или симметричным. Отечественными авторами для характеристики данного варианта нарушения внутриутробного развития используется термин «гипопластический вариант» [1,6,7,15,16]. Третий тип, диспластический, который несет на себе отпечаток первых двух вариантов и наличие микроаномалий развития и признается не всеми авторами. Ранее проведены исследования в Уральском НИИ ОММ [17] показали, что в структуре вариантов ЗВУР преобладает гипотрофический вариант (62%), а у 38% новорожденных с данной патологией диагностируется гипопластический вариант.

В англоязычной литературе вместо термина «гипотрофический вариант ЗВУР» используют понятие «асимметричная», а гипопластический и диспластический варианты объединяют понятием «симметричная ЗВУР».

Степень тяжести ЗВУР определяется по дефициту основных антропометрических показателей. С учетом степени снижения основных параметров физического развития выделяют три степени ЗВУР у новорожденных: 1-я степень, легкая, характеризуется снижением массы тела на 2 и более стандартных отклонения (или ниже 10 перцентиля) при нормальной или умеренно сниженной длине тела (росте). У 80 % таких детей размеры окружности головы не выходят за пределы нормальных колебаний для гестационного возраста. У всех таких детей наблюдаются клинические проявления пониженного питания (гипотрофии). При ЗВУР 2-й степени наблюдается снижение как массы тела, так и длины от 2 до 3 стандартных отклонений (или от 10-го до 3-го перцентиля). У 75 % таких детей отмечено аналогичное уменьшение окружности головы. Эти новорожденные имеют вид пропорционально маленьких детей. У них отсутствуют клинические проявления гипотрофии, но значительно чаще наблюдаются стигмы дисэмбриогенеза [4]. Третья степень ЗВУР, наиболее тяжелая, характеризуется значительным снижением всех параметров физического развития (на 3 и более стандартных отклонения или менее 3 перцентиля), наличием диспропорций телосложения, трофических нарушений со стороны кожных покровов, стигм дисэмбриогенеза.

Известно, что сердечно-сосудистая система играет важную роль в процессах адаптации детей к внеутробной жизни. По данным ранее проведенных в НИИ ОММ исследований [17], синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы выявлен у 100% новорожденных со СЗВУР.

Клинически синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы проявляется в виде глухости сердечных тонов, появления приступов цианоза, акроцианоза, наличие систолического шума, нарушений сердечного ритма. При ЭКГ-обследовании выявляются тахи-, брадикардия, замедление внутрижелудочковой проводимости, преходящая перегрузка правых отделов сердца [18]. По данным других авторов [19,20,21,22], обнаруживается антенатальная гипертензия, лабильность артериального давления, высокие показатели периферического сопротивления сосудов, несоответствующие реакции прекапиллярного русла величине минутного объема кровообращения. Возможной причиной кардиоваскулярных расстройств ряд авторов [23,24,25] считают повреждение регуляторных центров ствола головного мозга в результате перенесенной гипоксии. По данным исследований Каландия М.Р. (2009) [26], структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с СЗВУР представлены поздним закрытием фетальных коммуникаций (15%), снижением сократительной способности миокарда левого желудочка (64,2%), ударного и минутного объемов крови (62,3%), гипердинамическим движением створок клапанов сердца, нарушением внутрисердечной гемодинамики с изменением соотношения фаз наполнения левого желудочка, повышением диастолического давления в полости левого желудочка, появлением трансмитральной и трансортальной регургитации. Г.М. Деметьева (1984) [27] выдвинула концепцию «дистрофического синдрома», характеризующего уменьшение массы всех внутренних органов. Исследование структурно-геометрических показателей сердца у новорожденных с СЗВУР и проведенные исследования подтверждают эту концепцию. Установлены достоверно меньшие конечно-диастолические характеристики левого и правого желудочка сердца у новорожденных с СЗВУР.

По данным Л. И. Дмитриева и В.И. Чулкова [28], у новорожденных со ЗВУР масса сердца имеет относительно повышенные показатели веса по сравнению с нормой, что объясняется переполнением камер сердца кровью. Кроме, того у новорожденных со ЗВУР выявлено напряженное протекание переходного типа кровообращения, которое проявлялось в удлинении сроков функционального закрытия фетальных коммуникаций (овальное окно, артериальный проток) и легочной гипертензией. Последние обусловлены внутриутробной гипоксией, приводящей к утолщению гладких мышц мелких сосудов легочных артерий [29,30]. Сроки закрытия фетальных коммуникаций могут удлиняться от 2 до 10 месяцев. По данным других авторов [17,31] у детей со СЗВУР часто имеет место структурная патология и малые аномалии развития сердца: дополнительные хорды лево-

го желудочка, открытое овальное окно, дефицит ткани вторичной перегородки либо самого клапана овального отверстия, что, возможно, обусловлено врожденными соединительнотканными дисплазиями и дефицитом тканевых гормонов роста. И.А. Кельмансоном [6] показано, что способность к повышению минутного объема в ответ на стресс у плода практически отсутствует и его сердце функционирует в условиях минимальной резервной способности. Величина минутного объема у плода может значительно уменьшаться при повышении периферического сопротивления сосудов в ответ на стрессовые воздействия. Ввиду ограниченной резервной способности сердца плода важную роль в защите от стресса играет перераспределение величины минутного объема, причем оно осуществляется от сомы (мышц, кожи и скелета) к плаценте, нервной ткани (головному мозгу, мозжечку, стволу головного мозга), миокарду и надпочечникам. Такое перераспределение минутного объема возрастает в обратной зависимости от уровня кислорода в артериальной крови. Однако даже в условиях поддержания функции миокарда за счет «обкрадывания» иных органов плода интенсивно растущее сердце не может оказаться полностью свободным от влияния неблагоприятных воздействий, связанных с алиментарным дефицитом и гипоксией. Имеются литературные данные, свидетельствующие о том, что дефицит массы тела при рождении может сочетаться со снижением количества кардиомиоцитов [6]. Данный эффект во многом реализуется за счет нарушения выработки тканевых факторов роста – гормоноподобных веществ белковой или гликопротеидной структуры, влияющих на процессы клеточного деления и инициирующих тканевую дифференцировку. Концентрация важнейших факторов роста в крови и тканях человеческого плода возрастает по мере увеличения сроков гестации коррелирует со значениями массы тела при рождении, а патологические воздействия на плод, сопровождающиеся снижением маточно-плацентарного кровотока и алиментарным дефицитом, ведут к снижению тканевого уровня важнейших ростовых факторов у плода. Тканевые факторы роста играют существенную роль в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки кардиомиоцитов, что делает понятной связь малой массы тела при рождении с дефицитом тканевых структур сердца. Полученные данные свидетельствуют о том, что на первом году жизни ребенка масса сердца увеличивается ежемесячно в среднем на 5 г, при этом на каждые дополнительные 1000 г массы тела на момент рождения ребенка приходится дополнительно 6 г массы сердца на первом году жизни; одновременно эффект малой массы тела при рождении в отношении ограничения массы сердца на первом году жизни уменьшается по мере роста ребенка, и влияние каждых дополнительных 1000 г массы тела ребенка при рождении на массу сердца в дальнейшем на первом году жизни уменьшается на 1 г с каждым последующим месяцем. Влияние закономерности в отношении роста сердца на фоне малой массы тела принципиально совпадают с закономерностями в отношении тотальных прибавок массы тела у этих детей. Это согласуется с тем

фактом, что у человека большинство паренхиматозных органов, в числе которых и сердце, в постнатальном периоде растет параллельно с ростом тотальных размеров тела, что особенно отчетливо проявляется на первом году жизни ребенка. Несмотря на то, что при благоприятных условиях постнатального развития возможна реализация наверстывающего роста массы сердца в течение первого года жизни, подобно тому, как это имеет место в случае наверстывающего роста тотальных размеров тела, компенсация дефицита массы миокарда у детей с малой массой тела и нарушением внутриутробного развития не означает полного восстановления дефицита тканевых структур сердца, так как период естественной гиперплазии мышечных волокон сердца завершается к моменту рождения ребенка, что предопределяет детерминированность этих структурных единиц. Из сказанного также следует, что компенсаторный наверстывающий рост сердца, реализующийся преимущественно за счет гипертрофии в условиях дефицита структурных элементов, может приводить к формированию его диспропорции. П.Б. Цывьян с соавторами (2005) [32] изучали систолическую и диастолическую функцию сердца и состояние кровотока у новорожденных с различными клиническими вариантами СЗВУР. Было показано, что внутрисердечная гемодинамика существенно не различалась у нормально развивающихся плодов и плодов с симметричной формой СЗВУР. У плодов с асимметричной формой СЗВУР отмечаются более высокие скоростные характеристики кровотока в аорте по сравнению с легочной артерией, что свидетельствует о перераспределении кровотока в пользу левого желудочка, обеспечивающего увеличение выброса крови, необходимой для поддержания адекватной оксигенации головного мозга.

Литературные данные, касающиеся динамического наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у детей, развивающихся со СЗВУР немногочисленны. По данным Н.Н.Плюсниной функциональные отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы у изучаемого контингента детей в возрасте 1 месяца регистрируются у 100% детей, в возрасте 1 года – 90% детей, в возрасте 2 лет – у 60% детей, в возрасте 3 лет – у 35% детей. К настоящему времени накоплено много данных о том,

что у людей с пренатальной задержкой роста в анамнезе возможно развитие гормонально-метаболических расстройств. Так D.Barcer (1992) [21,33] была высказана гипотеза «фетального программирования» (метаболического импринтинга), предполагающая то, что адаптация плода в ответ на недостаток питания приводит к постоянным изменениям метаболизма, которые реализуются в предрасположенность к сердечно-сосудистым, метаболическим и эндокринным заболеваниям. По данным Anuska H. с соавторами (2006) [34] дети, развивавшиеся со СЗВУР и имеющие скачки роста подвержены развитию артериальной гипертензии к 7 годам жизни. Публикации K.Godfrey (1998 г.), T.Henriksen и соавторы (1998 г.) указывают на связь СЗВУР с развитием в течение жизни заболеваний сердца (ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, инфарктов миокарда) и сахарного диабета 2 типа, что также сопровождается выраженными кардиоваскулярными расстройствами (Пе-теркова Д.А. с соавторами 2009). Таким образом, анализ современной литературы показывает, что наиболее изучено состояние сердечно-сосудистой системы у детей с СЗВУР в периоде новорожденности. Связь формирования кардиоваскулярных нарушений у детей в более старшем возрасте с задержкой внутриутробного развития очевидна. Вопросы динамического отслеживания функционального состояния сердечно-сосудистой системы, прогнозирование длительного течения кардиоваскулярных нарушений и дифференцированной тактики наблюдения у детей в амбулаторно-поликлинических условиях изучены мало и недостаточно разработаны. Между тем они являются одними из важнейших разделов приоритетного национального проекта в области здравоохранения. ■

Борисова Л.Г. – врач-неонатолог, заочный аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Захарова С.Ю. – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за ведение переписки – Борисова Л.Г., ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Петина 1, e-mail: vic585@yandex.ru

Литература:

1. Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 127-133.
2. Демидов В.Н., Розенфельд Б.Е. Оптимизация лечения внутриутробной задержки развития плода. Проблемы репродукции 2002; 2.
3. Иванян А.Н., Бельская Г.Д., Грибко Т.В. и др. Задержка внутриутробного развития плода. 2005.
4. Яцък Г.В. Практическое руководство по неонатологии. МИА М; 2008: 59-68.
5. Игнатко И.В., Давыдов А.И., Рыбин М.В. Принципы терапии плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2006; 5 (6): 2-7.
6. Кельмансон И. А. Отероченный риск кардиоваскулярной патологии, ассоциированный с малой массой тела при рождении. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1999; 2: 12-13.
7. Шабалов Н.П. Неонатология. Н.П.Шабалов. СПб; 1997: 92-93.
8. Робертон Н.Р.К. Практическое руководство по неонатологии. М.: Медицина; 1998.
9. Анастасьева В.Г. Задержка внутриутробного развития плода: руководство для врачей и студентов медицинских вузов. В.Г. Анастасьева. Новосибирск; 1996.
10. Ширяева Т.Ю. Гормональные факторы роста у новорожденных с задержкой внутриутробного развития и у детей с различными формами задержки роста. Автореф. дис. канд.мед.наук. М.; 1997.
11. Амирова В.Р., Ахмадеева Э.Н. Адаптация системы кровообращения новорожденных с внутриутробной

- гипотрофией. Педиатрия 1990; 10: 30-33.
12. Атаджиев Ф.Н., Шамсиев Ф.С. Суточный ритм показателей вегетативной регуляции у новорожденных с внутриутробной гипотрофии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1998; 6: 44-47.
 13. Стрижаков А.Н., Михайленко Е.Т., Бунин А.Т., Медведев М.В. Задержка развития плода. Киев; 1988.
 14. Медведев М.В., Юдина М.В. Задержка внутриутробного развития плода. Москва; 1998. 205.
 15. Фатеева Е.М. Дистрофические состояния у детей раннего возраста, вызванные влиянием вредных факторов в прогенезе и в периоде внутриутробного развития: автореф.дис.д-ра мед. наук М; 1969.
 16. Дементьева Г.М. Клявико-патогенетическая характеристика и критерии диагностики задержки роста и развития у новорожденных детей: Дисс. д-ра мед.наук М; 1984.
 17. Глосниня Н.Н. Оптимизация состояния здоровья детей раннего возраста, родившихся с задержкой внутриутробного развития. Автореф.дис.канд. мед. наук Екатеринбург; 2012.
 18. Ожегов А.М., Трубачев Е.А., Петрова И.Н. Мозговая и сердечная гемодинамика у детей первого года жизни, родившихся с задержкой внутриутробного развития. Детская Больница 2012; 2 (48): 37.
 19. Цывьян П.Б., Башмакова Н.В., Маркова Т.В. Адаптационные изменения сердечно-сосудистой системы плода при синдроме задержки развития. Нерешенные проблемы перинатальной патологии: материалы Всероссий. науч.-пр. конф. Екатеринбург; 2005: 93-96.
 20. Цывьян П.Б. Родиться любой ценой. П.Б.Цывьян, О.П.Ковтун. Медицинский вестник 2008: 39-40.
 21. Barker D. J. P. Fetal origins of coronary heart disease. BMJ 1995: 171.
 22. Baulon E., Fraser W.D., Piedboeuf B. Pregnancy-induced hypertension and infant growth at 28 and 42 days postpartum. BMC Pregnancy Childbirth. 2005; 20: 5-10.
 23. Кулакова Н.И. Особенности общей адаптации и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей различного гестационного возраста с задержкой внутриутробного развития: авто-реф.дис.канд.мед.наук М; 2001.
 24. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. М: ИД Мед-практика; 2005.
 25. Прахов А.В. Ишемия и инфаркты миокарда у новорожденных детей. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медакадемии, 1998.
 26. Каландия М. Р. Особенности сердечно-сосудистой, вегетативной нервной систем и профилактика их нарушений у новорожденных и детей раннего возраста с задержкой внутриутробного развития : автореф.дис. канд.мед.наук Смоленск; 2009.
 27. Дементьева Г.М. Профилактическая и превентивная неонатология. Низ-кая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорожденного: лекция для врачей. Вестник перинатологии и педиатрии. Приложение. М; 1999: 70.
 28. Котлукова Н. П., Симонова Л. В., Жданова Л. И. и др. Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста. Рос.вестн.перинатол. и педиатрии. 2003; 3: 28-33.
 29. Szymankiewicz M.L., Matuszczak-Wleklak M., Vidyasagar D. Rerospective diagnosis of hypoxic myocardial injury in premature newborns. J.Perinat.Med 2006; 34 (3): 220-225.
 30. Tabano S., Alvino G., Antonazzo P. Placental LPL gene expression is in-creased in severe intrauterine growth restricted pregnancies. Pediatr. Res. 2006; 59: 250-253.
 31. Шарькин А. С. Перинатальная кардиология. М.: Волшебный фонарь; 2007.
 32. Цывьян П.Б., Башмакова Н.В., Маркова Т.В., Макаренко Л.В. Внутриутробное программирование заболеваний человека: от адаптации к патологии. Екатеринбург; 2007.
 33. Barker D. J. P. Early growth and cardiovascular disease. Arch. Dis. Child. 1999; 80: 305.
 34. Anusha H., Klebanoff M., Duggan A. Furth The association between intrauterine growth restriction in the full-term infant and high blood pressure at age 7 years: results from the Collaborative Perinatal Project. International Journal of Epidemiology 2006; 35: 871-877.