

И. И. Евсюкова,
Б. А. Фоменко, А. А. Андреева,
О. В. Ковальчук-Ковалевская,
Д. С. Додхоев, А. Н. Кянксеп,
М. Б. Третьякова,
Н. А. Маслянюк

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

■ Изучены заболеваемость, особенности адаптации, продукция мелатонина и креатинкиназы у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития.

Установлено, что при симметричной форме ЗВУР у новорожденных детей имеется не только отставание роста, массы тела, формирования познотонических и рефлекторных реакций от положенного к данному гестационному возрасту, но и выраженная полиорганная недостаточность, что значительно затрудняет их постнатальную адаптацию и, вероятно, определяет высокую частоту соматической патологии и нарушений психомоторного развития в последующие месяцы жизни. Дети, у которых отставание роста и массы тела сочетается с задержкой формирования познотонических и рефлекторных реакций в результате внутриутробной инфекции и плацентарной недостаточности инфекционного генеза, нуждаются в терапии, направленной на восстановление и компенсацию нарушенных функций ЦНС и других функциональных систем организма.

■ **Ключевые слова:** новорожденные, задержка внутриутробного развития, адаптация, мелатонин, креатинкиназа

В последние годы наблюдается значительный рост числа новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), для которых характерны не только высокая перинатальная заболеваемость и смертность, но и значительные отклонения нервнопсихического и соматического развития в последующие годы жизни [4, 6, 8, 16]. Чем раньше плод начинает испытывать патогенные воздействия, тем больше степень отставания морфологического, биохимического и функционального развития мозга и более выражены у новорожденных нарушения функций ЦНС, сердечно-сосудистой системы, дыхания, расстройства гомеостаза, что значительно затрудняет их постнатальную адаптацию и увеличивает вероятность неблагоприятных последствий [2, 5, 7, 11]. Вместе с тем адаптивные возможности новорожденного во многом зависят от той патологии, которая привела или способствовала замедлению генетической программы развития. Так, известно, что у детей, развивавшихся в условиях длительной внутриутробной гипоксии в результате плацентарной недостаточности при гестозе беременных, созревание некоторых систем плода происходит быстрее, чем при физиологических условиях. Установлено, что у них раньше, чем у детей от здоровых матерей, происходит процесс замены фетального гемоглобина дефинитивным, быстрее созревает регулирующая гликемию гликогенная функция печени, раньше осуществляется созревание легочных сурфактантов, более развита способность почек к поддержанию азотистого гомеостаза [2]. В то же время при формировании хронической плацентарной недостаточности инфекционного генеза у новорожденных детей имеются отчетливые признаки задержки морфофункционального созревания и расстройств регуляции на клеточном и тканевом уровнях [18]. Однако в последнее время все чаще сочетанная патология у матери лежит в основе нарушений развития плода, в связи с чем исследования, направленные на разработку оптимальной тактики ведения беременных с внутриутробной задержкой развития плода и их новорожденных детей, приобретают особую актуальность [12]. К сожалению, многочисленные исследования, касающиеся вопросов адаптации и дальнейшего развития «*small for date*» детей, проведены без учета причин задержки развития и характера клинических проявления перинатальной патологии [13, 16].

Цель настоящей работы — изучить особенности адаптации новорожденных с различной степенью ЗВУР и попытаться выделить среди них тех, которые нуждаются в комплексном обследовании и лечении для своевременной профилактики неблагоприятных последствий.

Материал и методы исследований

Проведен анализ клинического течения раннего неонатального периода 305 новорожденных детей с различными формами ЗВУР, поступивших в отделение физиологии и патологии новорожденных при НИИ АГ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН в течение 2000–2001 гг.

Клиническое состояние новорожденных оценивали в динамике в сопоставлении с результатами лабораторных исследований (клинический анализ крови, показатели кислотно-основного состояния, антирадикальной активности и общей антиокислительной активности и т. п.). Учитывали результаты НСГ, ЭКГ, Эхо-КГ и рентгенографических исследований, а также микробиологических и вирусологических обследований, включавших выявление грамотрицательной и грамположительной флоры, микоплазм, хламидий, вирусов простого герпеса, цитомегалии.

Для оценки соответствия гестационному возрасту постурального, пассивного и активного тонуса, а также рефлекторных реакций использовали таблицы С. Amiel-Tisson (1974) и S.A. Dargassies (1974). Выделяли равномерное отставание формирования функций ЦНС и диссоциированную задержку, когда формирование рудиментарных безусловных рефлексов отстает в большей степени по сравнению с развитием познотонических реакций.

Соответственно классификации выделяли симметричную и асимметричную формы ЗВУР и с учетом степени их тяжести сформировали следующие группы:

С — 26 детей (16 доношенных и 10 недоношенных), у которых имелся значительный (<10%) дефицит массы тела, роста и окружности головки для данного гестационного возраста; См — 55 детей (26 доношенных и 29 недоношенных), имевших симметричную форму задержки, но с более резким отставанием массы тела. Дети с асимметричной формой задержки в зависимости от степени тяжести вошли в группу AI-II (гипотрофия первой-второй степени) — 142 ребенка (98 доношенных и 34 недоношенных), имевших при нормальном росте и окружности головки для данного гестационного возраста дефицит массы (<25%, но >3%), и AIII — 92 ребенка (67 доношенных и 25 недоношенных), у которых была гипотрофия третьей степени (масса тела <3%) (Дементьева Г.М., 1981).

Кроме оценки клинического состояния у 28 доношенных детей с различной степенью ЗВУР изучали активность сердечной (СК-МВ) и мозговой (СК-ВВ) изоформ креатинкиназы, а у 13 доношенных детей — продукцию мелатонина.

Контрольную группу составили 27 доношенных новорожденных детей, ранний неонатальный период у которых протекал без осложнений, а матери их здоровы, беременность и роды были без особенностей.

Для определения в сыворотке крови общей активности креатинкиназы и ее сердечного изофермента (СК-МВ) с применением диагностических наборов «Konelab» (Финляндия) забор венозной крови проводили в первые 6–12 часов жизни. Метод идентификации изоферментов СК основан на определении В-субъединиц и использования поликлональных антител к М-СК мономеру фермента, которые полностью ингибируют активность мышечной (СК-ММ) изоформы и наполовину активность сердечной (СК-МВ) изоформы фермента. Этот подход позволяет исследовать также активность мозговой (СК-ВВ) изофермента креатинкиназы. О продукции мелатонина судили на основании определения в первые сутки жизни в моче уровня его основного метаболита — 6-сульфатоксимелатонина иммуноферментным методом с помощью набора «DRG Instruments GmbH» (Германия).

Полученные данные обрабатывали с использованием статистического пакета SPSS 8.0 на персональном компьютере Intel Celeron 850. Достоверность различий средних величин определяли с помощью непараметрического Т-критерия Вилкоксона и Т-критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты исследований показали, что дети с ЗВУР составили 7% среди родившихся в НИИ АГ

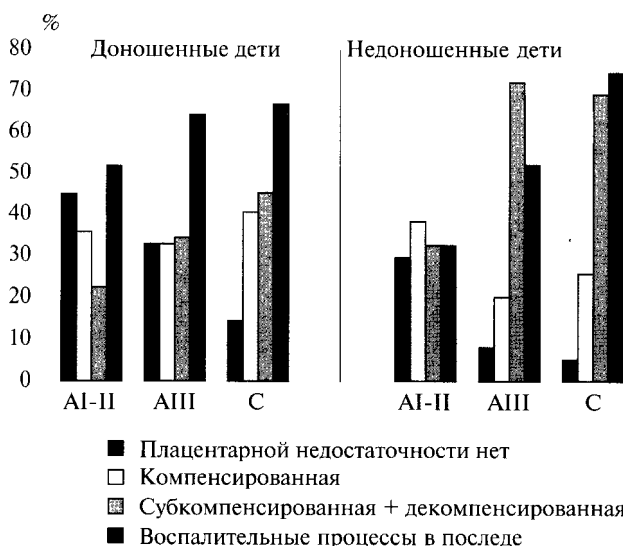


Рис. 1. Частота выявления плацентарной недостаточности и признаков воспаления последа у матерей при различной степени ЗВУР ребенка

им. Д.О. Отта РАМН в 2000 году и 11% среди родившихся в 2001 году. Увеличение числа новорожденных с ЗВУР ($p<0,05$) произошло главным образом за счет недоношенных детей — 54,1% против 29,6% ($p<0,05$), хотя среди доношенных также наблюдался рост этой патологии — 7,7% против 5,4%. Гестационный возраст новорожденных с различной степенью ЗВУР представлен в табл. 1. Видно, что дети с симметричной ЗВУР и тяжелой асимметричной формой ЗВУР преобладают среди новорожденных, гестационный возраст которых не превышает 34 недель. Среди них выявляется большее число детей, у которых задержка морфологического развития сочетается с отставанием формирования познотонических и рефлекторных реакций (табл. 2). Сопоставление полученных данных с результатами гистологического исследования последов показало, что в этих случаях имеется субкомпенсированная или декомпенсированная плацентарная недостаточность, одной из причин которой является хроническая инфекция матери (вирусной, микоплазменной или уреоплазменной этиологии), о чем свидетельствует высокая частота выявления воспалительных изменений в последах и результаты вирусологических и микробиологических исследований (рис. 1). Это в значительной степени определяет и структуру заболеваемости новорожденных детей (табл. 3). Видно, что преобладает внутриутробная инфекция и нарушение мозгового кровообращения. Следует подчеркнуть высокую частоту нарушений функций ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной си-

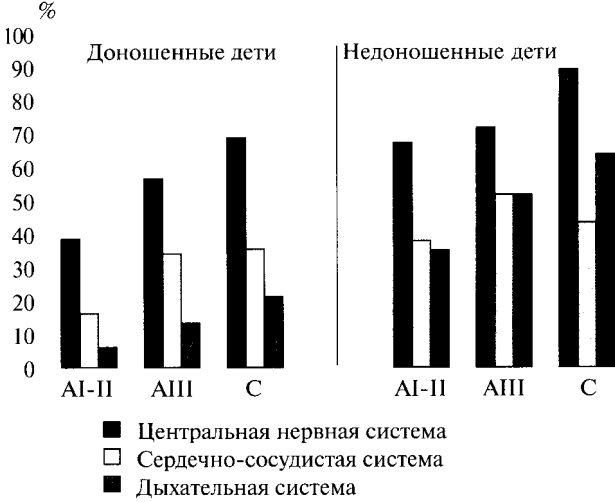


Рис. 2. Частота нарушений функций центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и дыхательной систем у новорожденных детей с различной степенью ЗВУР

стем особенно у детей с симметричной формой ЗВУР (рис. 2), среди которых каждый второй имеет полиорганную недостаточность. Наряду с нарушением функционального состояния ЦНС, которое у большинства этих детей клинически проявляется в виде длительно сохраняющегося синдрома угнетения ЦНС, наблюдается нестабильность артериального давления, глухость сердечных тонов, систолический шум вследствие позднего закрытия фетальных коммуникаций. По данным ЭКГ отмечаются признаки перегрузки правых и левых отделов сердца, метаболические нарушения в миокарде.

Таблица 1

Гестационный возраст новорожденных детей с различной степенью ЗВУР

Степень ЗВУР \ Возраст (нед)	≤ 32 (n=16)		33–34 (n=30)		35–36 (n=52)		≥ 37 (n=207)	
А I + А II	2	12,5±8,3%	8	26,7±8,1%	24	46,2±6,9%	98	47,3±3,5%
А III	6	37,5±12,1%	5	16,7±6,8%	14	26,9±6,2%	67	32,4±3,3%
С	8	50,0±12,5%	17	56,7±9,0%	14	26,9±6,2%	42	20,3±2,8%

Таблица 2

Частота задержки формирования познотонических и рефлекторных реакций у новорожденных детей с ЗВУР

Степень ЗВУР \ Типы задержки	Доношенные дети (n=207)						Недоношенные дети (n=98)					
	P2	%	P4	%	Д	%	P2	%	P4	%	Д	%
А I + А II Д=98 Н=34	14	6,8±1,7	5	2,4±1,1	—	—	11	11,2±3,2	—	—	—	—
А III Д=67 Н=25	17	8,2±1,9	11	5,3±1,6	4	1,9±1,0	10	10,2±3,1	2	2,0±1,4	8	8,2±2,8
С Д=42 Н=39	10	4,8±1,5	6	2,9±1,2	2	1,0±0,7	18	18,4±3,9	9	9,2±2,9	4	4,1±2,0
Всего	41	19,8±2,8	22	10,6±2,1	6	2,9±1,2	39	39,8±4,9	11	11,2±3,2	12	12,2±3,3

Примечание. Равномерная задержка формирования функций ЦНС на 2 недели — P2, на 4 — P4, диссоциированная — Д.

Эхо-КГ исследования выявляют снижение сократительной способности миокарда, повышение удельного периферического сосудистого сопротивления, снижение показателей производительности сердца: конечно-систолического, конечно-диастолического и ударного объемов, минутного объема крови. Мы отметили высокую частоту дыхательных расстройств, в генезе которых ведущую роль играет нарушение гемодинамики в легких и, как следствие, вентилиационно-перфузионных отношений, о чем свидетельствует наличие у большинства высокого градиента (>20 мм рт.ст.) между содержанием CO_2 в конечной порции выдыхаемого воздуха и артериализованной капиллярной крови. Наряду с этим страдает гомеостатическая и выделительная функция почек. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии у большинства новорожденных с симметричной и асимметричной формой ЗВУР третьей степени полиорганной недостаточности, в генезе которой существенную роль играет расстройство регуляции на тканевом и клеточном уровнях.

Учитывая важную роль мелатонина в координации межклеточных взаимоотношений и интеграции деятельности всех функциональных систем организма [9] в регуляции экспрессии генов и антиоксидантной защиты, мы изучили его продукцию у детей с ЗВУР. Оказалось, что она не только значительно снижена ($p<0,01$), но и отсутствует характерный для здоровых новорожденных детей суточный ритм. Так, содер-

жание 6-СОМТ в моче у детей с ЗВУР составляет в дневное время $3,94\pm1,34$ нг/мл, в ночное — $3,45\pm1,34$ нг/мл, тогда как в норме соответственно $14,6\pm2,5$ нг/мл и $6,6\pm1,5$ нг/мл.

Ранее было установлено, что у доношенных и недоношенных новорожденных детей, перенесших гипоксию, резко возрастает экскреция нитратов и нитритов, что указывает на повышение продукции оксида азота, степень которого зависит от продолжительности и тяжести гипоксии. Сохранение высокой экскреции нитратов и нитритов вплоть до 4 дня жизни коррелирует с большей тяжестью неврологических расстройств [1]. Как известно, мелатонин, инактивируя свободные радикалы и пероксинитрит, оказывает защитный эффект в период ишемии/реперфузии, когда вырабатывается большое количество оксида азота, а также при бактериальных и вирусных инфекциях [14, 15, 17]. Нами установлена обратная корреляционная связь между продукцией мелатонина и активностью мозговой фракции креатинкиназы ($r=-0,71$, $p=0,003$), которая повышается при тяжелом повреждении клеток мозга вследствие хронической гипоксии. Результаты исследований показали, что у детей с тяжелой формой ЗВУР и отставанием формирования функций ЦНС имеются высокие значения активности креатинкиназы и ее изоферментов. Когда же выделили детей с внутриутробной инфекцией, то оказалось, что при больших индивидуальных колебаниях показателей имеется отчетливая тенденция к повышению почти в 2 раза

Таблица 3

Заболеваемость новорожденных детей с различной степенью ЗВУР

Степень ЗВУР	AI + AII		AIII		C	
	Д (n=98)	Н (n=34)	Д (n=67)	Н (n=25)	Д (n=42)	Н (n=39)
Внутриутробная инфекция	9 = 9,2±2,9%	4 = 11,8±5,5%	12 = 17,9±4,7%	7 = 28,0±9,0%	4 = 9,5%	16 = 41,0±7,9%
Нарушение мозгового кровообращения	9 (1) = 10,2±3,1%	10 (6) = 47,1±8,6%	5 (2) = 10,5±3,7%	3 (1) = 16±7,3%	7 (1) = 19,1±6,1%	7 (5) = 30,8±7,4%
Кровоизлияния в желудочки мозга						(5) = 12,8±5,4%
Внутриутробная пневмония	(1) = 1,0±1,0%	1 = 2,9±2,9%		1 = 4%	1 = 2,4±2,4%	2 = 5,1±3,5%
Синдром дыхательных расстройств		2 (2) = 11,8±5,5%		3 (2) = 20%		7 (1) = 20,5±6,5%
Врожденные пороки развития	1 = 1,0±1,0%	1 (1) = 5,9±4,0%	2 = 3,0±2,1%		4 (1) = 11,9±5,0%	
Диабетическая фетопатия		2 = 5,9±4,0%		2 = 8%		
Затрудненная постнатальная адаптация	23 = 23,5±4,3%	2 = 5,9±4,0%	23 = 34,3±5,8%	7 = 28%	18 = 42,9±7,6%	4 = 10,3±4,9%

Таблица 4

Показатели активности общей креатинкиназы, ее сердечного и мозгового изоферментов у новорожденных детей с внутриутробной инфекцией

Группы детей		Показатели	Общая СК (Ед/л)	СК-МВ (Ед/л)	СК-ВВ (Ед/л)
Основная группа	ВУИ (n=11)		741,1 ± 224,1	169,2 ± 61,7	15,8 ± 4,7
	без ВУИ (n=17)		654,2 ± 190,0	71,1 ± 9,6	8,8 ± 1,7
Контрольная группа			480,3 ± 77,7	77,5 ± 15,2	8,2 ± 0,7

Примечание: достоверность различий между показателями у детей основной и контрольной групп $p > 0,05$.

показателей сердечной и мозговой фракций креатинкиназы (табл. 4). Особенно выраженное изменение активности СК-ВВ наблюдалось у новорожденных с симметричной формой ЗВУР ($20,9 \pm 3,6$ Ед/л против $8,2 \pm 0,7$ Ед/л в норме ($p=0,005$). Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетание инфекции и хронической гипоксии вследствие плацентарной недостаточности ведет к значительным структурно-функциональным нарушениям на клеточном уровне и способствует возникновению глубоких нарушений гомеостаза мозга, продукции и метаболизма нейромедиаторов, нейромодуляторов и нейрогормонов. Совокупность этих факторов во многом определяет задержку формирования функций ЦНС.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что при симметричной форме ЗВУР у новорожденных детей имеется не только отставание роста, массы тела, формирования познотонических и рефлекторных реакций от положенного к данному гестационному возрасту, но и выраженная полиорганная недостаточность, что значительно затрудняет их постнатальную адаптацию и, вероятно, определяет высокую частоту соматической патологии и нарушений психомоторного развития в последующие месяцы жизни. Дети, у которых отставание роста и массы тела сочетается с задержкой формирования познотонических и рефлекторных реакций в результате внутриутробной инфекции и плацентарной недостаточности инфекционного генеза, нуждаются в терапии направленной на восстановление и компенсацию нарушенных функций ЦНС и других функциональных систем организма.

Литература

1. Андреева А.А. Продукция окиси азота (NO) и состояние центральной гемодинамики у новорожденных детей, здоровых и перенесших гипоксию: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — С-Петербург. — 1999. — 19 с.
2. Антонов А.Г., Бадюк Е.Е., Тылькиджи Ю.А. Гомеостаз новорожденного // Ленинград, "Медицина". — 1984. — 184 с.
3. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Успехи физиол. наук. — 1996. — Т. 27, № 3. — С. 31–49.
4. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии // Рос. Вест. перинатол. и педиатрии. — 2002. — Т. 47, № 1. — С. 6–13.
5. Доджов Д.С. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов у родильниц и их новорожденных детей с перинатальной патологией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — С-Петербург. — 1999. — 19 с.
6. Евсеев Д.А., Ещенко Ю.В. Изменения в фето-плацентарном комплексе при острой и хронической внутриутробной гипоксии // Педиатрия. — 2002. — № 1. — С. 5–9.
7. Евсюкова И.И. Формирование функций ЦНС и патогенез нарушений при неблагоприятных условиях внутриутробного развития ребенка (диагностика, прогноз, лечение) // Вестник Росс. ассоциации акуш. гинекол., 1997. — № 3. — С. 31–36.
8. Косов М.Н. Особенности калпограммы у новорожденных детей при нормальных и неблагоприятных условиях внутриутробного развития // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — С-Петербург. — 1999. — 22 с.
9. Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме еловика // Клини. мед. — 1998. — Т. 76 — № 10. — С. 15–23.
10. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Неудачин Е.В. и др. Стадийность активности ферментов тонкой кишки и вегетативного статуса при гипотрофии у детей с перинатальным поражением ЦНС // Педиатрия. — 2002. — № 3. — С. 30–34.
11. Симонова Л.В., Котлукова Н.П., Ерофеева М.Е. и др. Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста // Педиатрия. — 2001. — № 3. — С. 17–21.
12. Стрижаков А.Н., Мусаев З.М., Тимохина Т.Ф. и др. Системные нарушения гемодинамики при синдроме задержки роста плода как фактор риска гипоксически-ишемических поражений ЦНС и отклонений психомоторного развития детей // Акуш. гинекол. — 2003. — № 1. — С. 11–16.
13. Boehm G., Senger H., Muller D. et al. // Metabolic Differences between AGA- and SGA-infants of Very Low Birthweight // Acta Paediatr. Scand. — 1988. — Vol. 77, N 5. — P. 642–646.
14. Cuzzocrea S., Costantino G., Caputi A.P. Protective effect of melatonin on cellular energy depletion mediated by peroxynitrite and poly (ADP-ribose) synthetase activation in a non-septic chock model induced by zymosan in the rat // J. Pineal Res. — 1998. — Vol. 25, N 2. — P. 78–85.
15. Guerrero J.M., Reiter R.J., Ortiz G.G. et al. Melatonin prevents increases in neural nitric oxide and cyclic GMP production after transient brain ischemia and reperfusion in the Mongolian gerbil (Meriones unguiculatus) // J. Pineal. Res. — 1997. — Vol. 23, N 1. — P. 24–31.
16. Gordon N. Some influences on cognition in early life: a short review of recent opinions // Eur J. Paediatr. Neurol. — 1998. — Vol. 2, N 1. — P. 1–5.
17. Lipartiti M., Franceschini D., Lanoni R et al. Neuroprotective effects of melatonin // Adv. Exper. Med. Biol. — 1996. — Vol. 398. — P. 315–321.
18. Singhi S., Sood V., Bhakoo O.N., Ganguly N.K. Effect of intrauterine growth retardation on postnatal changes in body composition of preterm infants // Indian J. Med Res. — 1995. — Vol. 102, N 6. — P. 275–80.