

© О. В. Ковальчук–Ковалевская

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИЙ ЦНС У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

УДК: 618.33-007.12:616.8-053.3

■ Изучены особенности адаптации, экскреции мелатонина у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития. Установлено, что у детей с тяжелыми формами ЗВУР в результате плацентарной недостаточности имеется сочетание задержки морфологического развития, патологической незрелости функций ЦНС и полиорганной недостаточности. Низкая продукция у новорожденных с ЗВУР мелатонина, играющего важную роль в интеграции деятельности всех функциональных систем организма, определяет особенности их постнатальной адаптации и психомоторного развития. Дети, у которых отставание морфологического развития сочетается с задержкой формирования тонических и рефлекторных реакций, нуждаются в ранней терапии, направленной на восстановление и развитие нарушенных ЦНС.

■ **Ключевые слова:** новорожденные; задержка внутриутробного развития; мелатонин; задержка неврологического развития.

Рост числа новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), для которых характерна высокая частота неврологических нарушений в раннем неонатальном периоде и в последующие годы жизни, определяет необходимость изучения у них особенностей формирования функций центральной нервной системы (ЦНС) для дифференцированного подхода к прогнозированию нарушений постнатальной адаптации и выбора тактики лечения [6, 2].

Известно, что задержка внутриутробного развития возникает при наличии хронической плацентарной недостаточности, при которой плод испытывает не только недостаток нутриентов для роста и формирования функций ЦНС, но и хроническую гипоксию [1, 5]. Поэтому большинство исследователей, указывая на высокую частоту неврологических расстройств у новорожденных детей с ЗВУР, расценивают их как следствие перенесенной хронической гипоксии и морфофункциональной незрелости [8, 7, 12]. При этом остается неизученным характер нарушений функционального развития ЦНС, степень их выраженности и длительность у доношенных и недоношенных детей в зависимости от типа и степени ЗВУР, а также тяжести хронической плацентарной недостаточности. С этих позиций до настоящего времени не рассмотрены особенности ранней неонатальной адаптации детей с ЗВУР при наличии сопутствующей внутриутробной патологии и последующее их психомоторное развитие.

Вместе с тем, в последние годы появились сведения о том, что в условиях гипоксии существенно нарушается продукция биологически активных веществ клетками диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС), роль которой в морфофункциональном развитии плаценты и плода чрезвычайно велика [9]. Особое внимание исследователи обращают на изменение продукции мелатонина, являющегося нейротрансмиттером, участвующего в регуляции тромбоцитарно-сосудистого звена, обладающего мощным антиоксидантным и иммуномодулирующим действием [16]. Появились указания на низкую продукцию мелатонина у детей и у взрослых, имевших ЗВУР при рождении [15]. В связи с этим изучение особенностей продукции мелатонина у новорожденных детей с ЗВУР приобретает большое значение для определения новых подходов к патогенетической терапии нарушений и развития функций ЦНС.

Цель исследования

Выявить особенности формирования функций ЦНС у новорожденных детей с ЗВУР с учетом продукции мелатонина и определить принципы терапии, направленной на восстановление и развитие нарушенных функций.

Таблица 1

Группы обследованных детей

Гестационный возраст	Основная			Контроль (дети без ЗВУР)
	I СЗВУР	II АЗВУР (г III)	III АЗВУР (г I-II)	
Доношенные ≥ 37 недель	42	67	52	63
Недоношенные 28–36 недель	39	25	34	20
Всего	81	92	86	83
Примечание: СЗВУР — симметричная форма задержки внутриутробного развития, АЗВУР — асимметричная форма внутриутробного развития, г III — гипотрофия III степени, г I-II — гипотрофия I-II степени.				

Материалы и методы

Обследовано 342 новорожденных ребенка различного гестационного возраста, поступивших в отделение физиологии и патологии новорожденных детей при НИИ АГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН. Дети были разделены на группы в зависимости от формы и тяжести ЗВУР согласно классификации Г. М. Дементьевой (1981) (табл. 1).

Клиническое состояние новорожденных оценивали при рождении и в динамике в сопоставлении с результатами лабораторных исследований (клинический анализ крови, показатели кислотно-основного равновесия, уровень сахара, билирубина, электролитов крови и т. п.). Учитывали результаты НСГ, ЭКГ, эхокардиографических, рентгенографических, а также микробиологических и вирусологических исследований, включавших выявление грамтрицательной и грамположительной флоры, микоплазм, уреаплазм, хламидий, вирусов простого герпеса и цитомегалии.

Для оценки соответствия гестационному возрасту активного, пассивного, постурального тонуса и рефлекторных реакций использовали таблицы Amiel-Tisson (1974) и Dargassies (1974). При этом выделяли равномерное и диссоциированное отставание развития функций ЦНС, когда формирование рудиментарных безусловных рефлексов задерживается в большей степени, чем развитие тонических реакций [10].

Особенности внутриутробного развития детей оценивали на основании изучения соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, особенностей течения у них беременности, родового акта, динамики показателей доплерометрии и кардиотокографии плода, а также результатов гистологического исследования послета.

Продукцию мелатонина оценивали на основании определения в моче в 1 и 10–11 сутки жизни уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина в дневное (9.00–21.00) и ночное (21.00–9.00) время иммуноферментным способом с помощью набора «DRG Instruments GmbH» (Германия).

Полученные данные обрабатывали с использованием методов анализа средних тенденций, качественных различий. Достоверность различий средних величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента, непараметрического критерия U — Вилкоксона–Манна–Уитни. Качественные различия признаков оценивали по точному методу Фишера. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического критерия Спирмана. Статистическую обработку материала осуществляли на персональном компьютере (программы Excel и Statgraphics).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показали, что среди новорожденных с ЗВУР имеются дети, у которых при рождении отмечается отставание не только массы и длины тела, но и формирования активного, пассивного, постурального тонуса и рефлекторных реакций ЦНС. Задержка развития функций ЦНС у недоношенных детей наблюдается чаще, чем у доношенных новорожденных. Патологическая незрелость функций ЦНС отмечается с высокой частотой у новорожденных детей с симметричной и тяжелой асимметричной (гипотрофия III степени) формами ЗВУР (соответственно $60,5 \pm 5,4\%$ и $56,5 \pm 5,2\%$ против $24,4 \pm 4,6\%$ у детей с гипотрофией I–II степени, $p < 0,001$). Только у этих детей выявлено диссоциированное отставание развития функций ЦНС, когда формирование рудиментарных безусловных рефлексов задерживается в большей степени, чем развитие тонических реакций.

Известно, что диссоциированное отставание развития функций ЦНС коррелирует с нарушениями формирования циклической организации сна и ведет к значительной задержке психомоторного развития, что требует продолжительного комплексного лечения на первом году жизни. Эта форма патологии является показателем раннего длительного страдания ребенка в период внутриутробного развития [10].

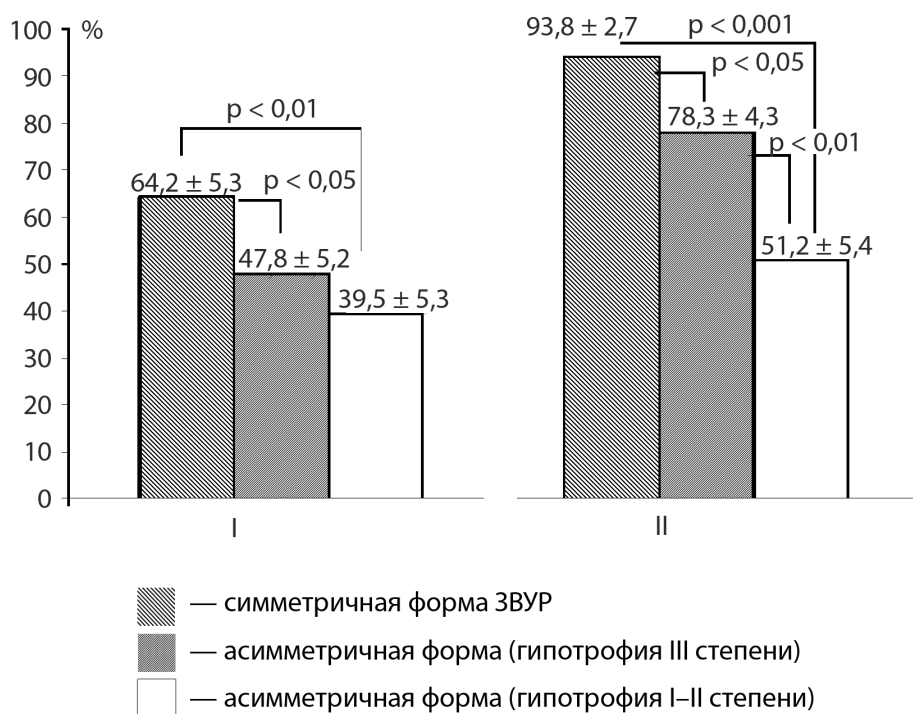


Рис. 1. Частота сочетаний заболеваний нескольких функциональных систем (I) и осложнения беременности гестозом (II) у матерей детей с ЗВУР.

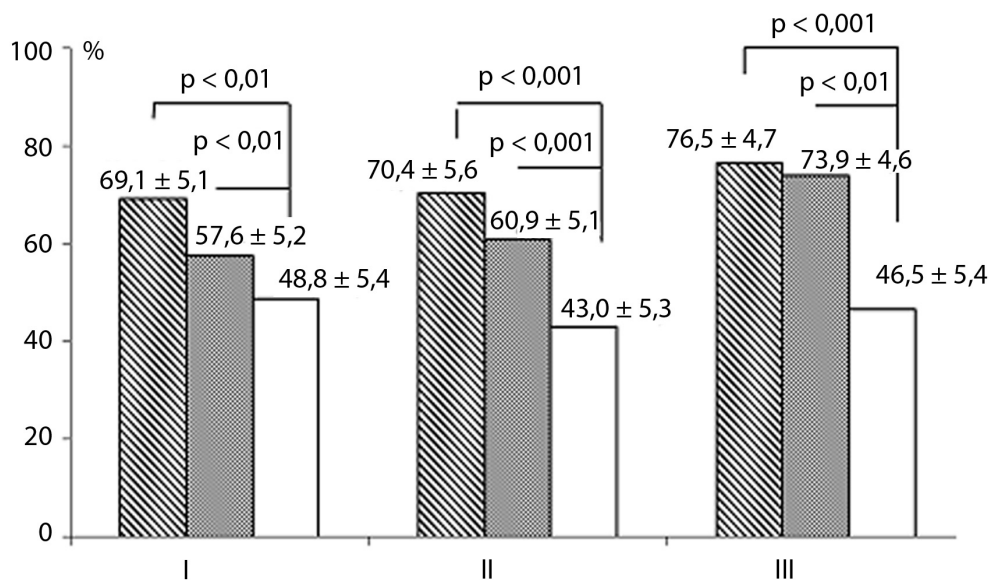


Рис. 2. Частота патологических изменений в последах матерей детей с различными формами ЗВУР.

Обозначения: высокая степень инволютивно-дистрофических нарушений — I, воспалительные изменения — II, хроническая плацентарная недостаточность — III.

Действительно, проведенный нами анализ состояния здоровья матерей, особенностей течения беременности показал, что дети с ЗВУР и патологической незрелостью функций ЦНС рождаются у женщин, имеющих совокупность трех и более хронических заболеваний эндокринной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и желудочно-кишечного тракта, а также высокую частоту осложнения беременности гестозом (рис. 1).

При наличии сочетанной соматической патологии и гестозе наблюдается высокая частота инволютивно-дистрофических нарушений, воспалительных изменений последа, формируется хроническая плацентарная недостаточность, которая в большинстве случаев носит субкомпенсированный и декомпенсированный характер (рис. 2).

Одним из компенсаторно-приспособительных механизмов является не только измене-

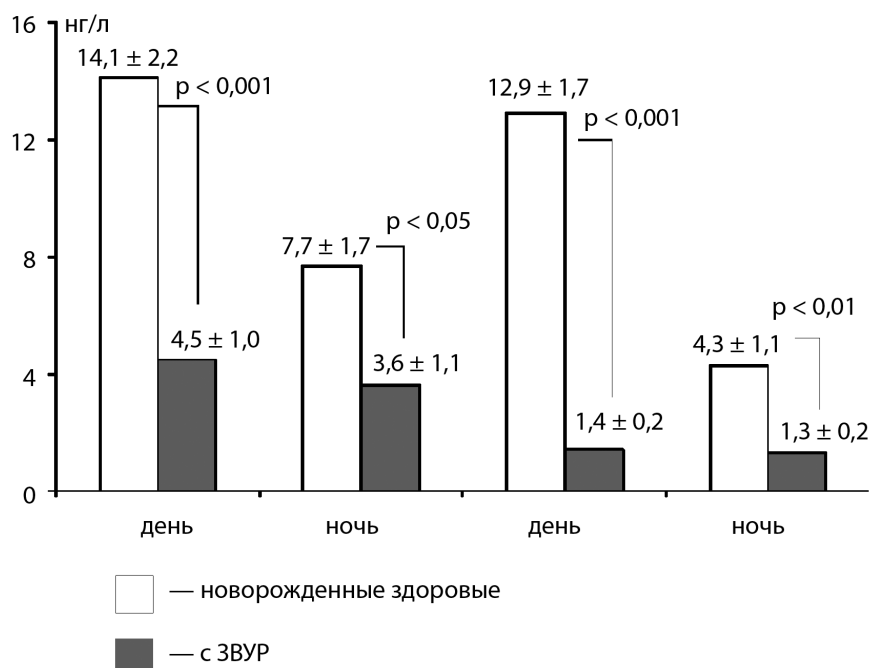


Рис. 3. Уровень экскреции 6-COMT с мочой у новорожденных детей с ЗВУР.

ние структуры, но и включение активации продукции биологически активных веществ и плацентарных гормонов. Результаты наших исследований показали, что при наличии хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности увеличивается экспрессия мелатонина, степень которой коррелирует с тяжестью морфологических изменений в плаценте. Можно полагать, что увеличение экспрессии мелатонина происходит как за счет увеличения его продукции нейроэндокринными клетками плаценты [17], так и путем захвата мелатонина из кровотока матери и плода [11, 13]. Вероятно, мелатонин активирует защитные механизмы последа и, обладая мощным антиоксидантным действием, защищает плаценту от повреждающего действия свободных радикалов, пероксинитрита и других продуктов перекисного окисления липидов [16]. Таким образом, повышенная экспрессия мелатонина играет важную роль в сохранении функции плаценты и, следовательно, в обеспечении жизнедеятельности плода.

Наряду с фактом повышенной экспрессии мелатонина в плаценте при субкомпенсированной плацентарной недостаточности мы обнаружили, что в организме детей с ЗВУР экскреция мелатонина снижена как в первые сутки, так и в последующие дни раннего неонатального периода жизни (рис. 3). Индивидуальный анализ показал, что низкий уровень экскреции 6-COMT с мочой наблюдается у детей с ЗВУР, имеющих отстава-

ние формирования тонических и рефлекторных реакций ЦНС.

Отсутствие характерного для здоровых новорожденных детей суточного ритма экскреции мелатонина у детей с ЗВУР свидетельствует о низкой его продукции клетками ДНЭС [9]. Вероятно, существенную роль в генезе этого явления играет изменение рецепторного аппарата клеток, обусловленное длительной гипоксией [3] и, как следствие, нарушение захвата серотонина клетками ДНЭС, о чем свидетельствует наличие высокого уровня серотонина в крови детей с ЗВУР [4].

Известно, что мелатонин играет важную роль в координации межклеточных взаимоотношений и интеграции деятельности всех функциональных систем организма [14]. Таким образом, низкое содержание мелатонина у новорожденных детей с ЗВУР в значительной степени определяет особенности их постнатальной адаптации.

Действительно, установлено, что при наличии ЗВУР и отставания формирования тонических и рефлекторных реакций высока частота рождения в асфиксии: 100% детей, имеющих гестационный возраст ≤ 32 недель, 31,8 ± 9,9% — 33–34 недели и 15,3 ± 3,1% — ≥ 35 недель.

В раннем неонатальном периоде жизни у всех новорожденных детей с симметричной и тяжелой асимметричной формами ЗВУР (гипотрофия III) имеются неврологические нарушения. Следует подчеркнуть, что неврологические нарушения сохраняются длительно, вплоть до 10–12

дня жизни. Кроме того, у всех этих детей (по данным НСГ) отмечается длительное сохранение гиперэхогенности перивентрикулярных зон головного мозга, что свидетельствует о нарушении гемодинамики.

Наряду с этим у каждого второго ребенка с ЗВУР имеются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, свидетельствующие о замедленной постнатальной перестройке гемодинамики: систолический шум, глухость сердечных тонов, нестабильность артериального давления, перегрузка правых отделов сердца, наличие обменных нарушений в миокарде, блокады правой ножки пучка Гиса (по данным ЭКГ). У $20,4 \pm 5,8\%$ детей с симметричной формой ЗВУР и у $13,7 \pm 4,8\%$ детей с гипотрофией III степени имеется снижение сократительной способности миокарда левого желудочка, тогда как при гипотрофии I–II степени только у $6,4 \pm 3,6\%$ детей ($p < 0,05$).

У $36,4 \pm 3,7\%$ новорожденных детей с симметричной и тяжелой асимметричной формами ЗВУР имеются дыхательные нарушения, в генезе которых ведущую роль играет задержка перестройки гемодинамики в легких после рождения и, как следствие, нарушение вентиляционно-перфузионных отношений (против $20,9 \pm 4,4\%$ с гипотрофией I–II степени, $p < 0,01$).

Кроме того, у детей с ЗВУР высока частота внутриутробной инфекции ($32,4 \pm 3,6\%$), чаще всего вирусной этиологии, что также способствует сохранению неадекватного кровотока и тяжести неврологических нарушений.

Таким образом, среди детей с ЗВУР наиболее тяжелый контингент составляют новорожденные с симметричной и тяжелой асимметричной (гипотрофия III степени) формами. Именно у этих детей наблюдается равномерная (в большинстве случаев на 4 недели) или диссоциированная форма задержки формирования тонических и рефлекторных реакций. Поскольку у матерей этих детей высока частота хронических заболеваний и в плаценте в большинстве случаев выявляется воспалительный процесс, данный контингент новорожденных представляет высокий риск развития внутриутробной инфекции, что значительно усугубляет нарушение постнатальной адаптации и способствует формированию неврологических расстройств. Результаты проведенного исследования указывают на важную роль мелатонина в развитии функций ЦНС и необходимость применения пептидных биорегуляторов в раннем неонатальном периоде жизни, что является залогом нормального психомоторного развития ребенка на первом году жизни.

Литература

1. Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н. Введение в перинатальную медицину. — М.: Медицина, 1978. — 296 с.
2. Дементьева Г. М., Рюмина И. И., Фролова М. И. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы // Педиатрия. — 2004. — № 3. — С. 60–64.
3. Додхова Д. С. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов у родильниц и их новорожденных детей с перинатальной патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 22 с.
4. Дюков Э. В., Попов Ю. Г. Влияние гипоксии на агрегационную функцию, содержание серотонина и активность МАО тромбоцитов пуповинной крови новорожденных // Перинатальная патология и здоровье детей: сборник научных трудов / ред. Н. П. Шабалов. — СПб., 1988. — С. 22–24.
5. Евсеев Д. А., Ещенко Ю. В. Изменения в фетоплацентарном комплексе при острой и хронической внутриутробной гипоксии // Педиатрия. — 2002. — № 1. — С. 5–9.
6. Евсюкова И. И., Фоменко Б. А., Андреева А. А. Особенности адаптации новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2003. — № 4. — С. 23–27.
7. Кельмансон И. А. Отсроченный риск кардиоваскулярной патологии, ассоциированный с малой массой тела при рождении // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — № 2. — С. 12–18.
8. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. — СПб.: Питер, 2000. — 224 с.
9. Райхлин И. Т., Кветной И. М., Осадчук М. А. АПУД — система (общепатологические аспекты). — Обнинск, 1993. — 126 с.
10. Фоменко Б. А., Парусов В. Н. Особенности адаптации новорожденных детей с задержкой развития функций центральной нервной системы и состояние последа // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2002. — № 6. — С. 5–8.
11. Aarseth J., Vant Hof J., Stokkan K. A. Melatonin is rhythmic in newborn seals exposed to continuous light // J. Comp. Physiol. — 2003. — Vol. 173, N 1. — P. 37–42.
12. Barker D. J. In utero programming of cardiovascular disease // Theriogenology. — 2000. — Vol. 53, N 2. — P. 555–574.
13. Changes of serum melatonin level and its relationship to fetoplacental unit during pregnancy / Nakamura Y. [et al.] // Pineal Res. — 2001. — Vol. 30, N 1. — P. 29–33.
14. Gordon N. The therapeutics of melatonin: a paediatric perspective // Brain Dev. — 2000. — Vol. 22, N 4. — P. 213–217.
15. Kennaway D. J. Melatonin and development: physiology and pharmacology // Semin. Perinatol. — 2000. — Vol. 24, N 4. — P. 258–266.
16. Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo / Reiter R. J. [et al.] // Biol. Signals Recept. — 2000. — Vol. 9, N 3–4. — P. 160–171.
17. The role of melatonin in the human fetus / Thomas L. [et al.] // Int. J. Mol. Med. — 1998. — Vol. 1, N 3. — P. 539–543.

FEATURES OF THE FORMATION OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM FUNCTION IN NEWBORN CHILDREN WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

Kovalchuk-Kovalevskaya O. V.

■ **Summary:** The characteristics of adaptation, melatonin excretion in newborn children with intrauterine growth retardation (**IUGR**). It was found that in children with IUGR as a result of placental insufficiency have a combination of delayed morphological development of pathological immaturity of central nervous system

functions, and multiple organ failure. Low melatonin production in newborns with IUGR, which plays an important role in the integration of all functional systems of the body, defines the features of their postnatal adaptation and psychomotor development. Children who have delays morphologic development combined with the delayed formation of the central nervous system function, require early treatment to rehabilitation and development of the damaged central nervous system.

■ **Key words:** newborn; intrauterine growth retardation; melatonin; delayed neurological development.

■ Адреса авторов для переписки

Ковальчук-Ковалевская Ольга Владимировна — к. м. н., врач.
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
отделение физиологии и патологии новорожденных.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru

Kovalchuk-Kovalevskaya Olga Vladimirovna — MD.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS,
department of Physiology and Pathology of neonatal.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: iagmail@ott.ru