

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 АI-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 АIII — 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 номеру фермента, которые полностью ингибируют активность мышечной (СК-ММ) изоформы и наполовину активность сердечной (СК-МВ) изоформы фермента. Этот подход позволяет исследовать также активность мозгового (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

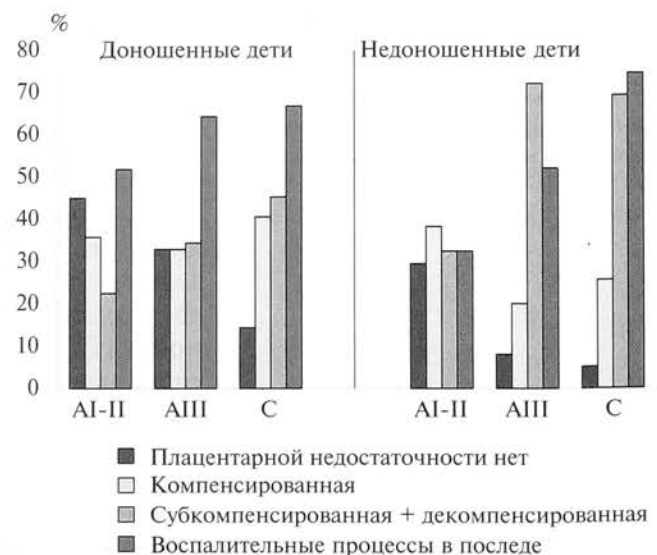


Рис. 1. Частота выявления плацентарной недостаточности и признаков воспаления последа у матерей при различной степени ЗВУР ребенка

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-

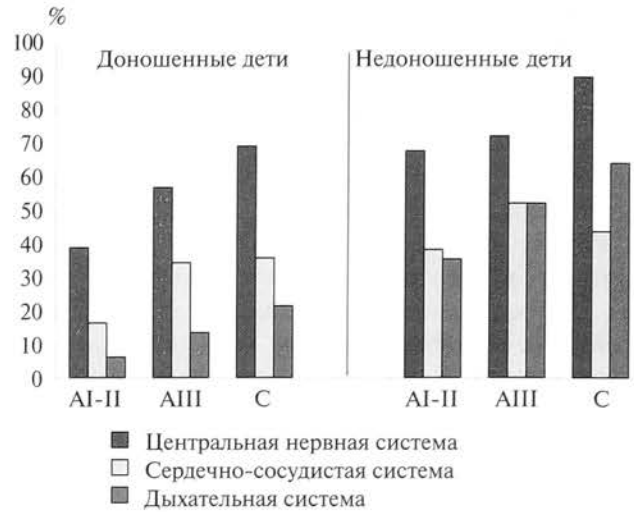


Рис. 2. Частота нарушений функций центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и дыхательной систем у новорожденных детей с различной степенью ЗВУР

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)	
	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%
A I + A II	2	12,5±8,3%	8	26,7±8,1%	24	46,2±6,9%	98	47,3±3,5%		
A III	6	37,5±12,1%	5	16,7±6,8%	14	26,9±6,2%	67	32,4±3,3%		
C	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	%
A I + A II	Д=98 Н=34	14	6,8±1,7	5	2,4±1,1	—	—	11	11,2±3,2			—	—
A 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
C	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, вентилиционно-перфузионных отношений, о чем свидетельствует наличие у большинства высокого градиента ( $>20$  мм рт.ст.) между содержанием  $\text{CO}_2$  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  $3,94 \pm 1,34$  нг/мл, в ночное —  $3,45 \pm 1,34$  нг/мл, тогда как в норме соответственно  $14,6 \pm 2,5$  нг/мл и  $6,6 \pm 1,5$  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

Заболееваемость 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 нейротромонов. 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., Тьлькиджи 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. Додхоев 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 капнограммы 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 еловека // Клин. мед. — 1998. — Т. 76 — № 10. — С. 15-23.
10. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Неудачина 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 гипоксическисшемических 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 ctivation 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 inneural nitric ox-ide and cyclic GMP production after transient brain ischemia and eperfusion in the Mongolian gerbil (Meriones unguiculatuc) // 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.