

**ГИПОКСИЯ ПЛОДА  
И  
НОВОРОЖДЕННОГО**

akusher.ru

# ГИПОКСИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

●  
Под редакцией  
*академика АМН СССР*  
М. Я. СТУДЕНИКИНА (СССР),  
*профессора*  
Н. ХАЛЛМАНА (*Финляндия*)  
●



Москва Медицина 1984

ББК 58.31

Г50

УДК 618.33-008.64+616-001.8-053.31

**Гипоксия плода и новорожденного/Под ред. М. Я. СТУДЕНИКИНА (СССР), Н. ХАЛЛИМАНА (Финляндия).** Совместное издание СССР — Финляндия. — М.: Медицина, 1984, 240 с., ил.

В монографии рассмотрены вопросы нарушения мозгового кровообращения и синдрома дыхательных расстройств у недоношенных и доношенных новорожденных детей, показана роль гипоксического фактора в их возникновении. Описаны методы изучения основных параметров мозгового кровообращения, диагностики и терапии гипоксических состояний новорожденных, дана оценка их эффективности. Освещены практические вопросы реанимации и выхаживания новорожденных детей с гипоксическими повреждениями.

Для педиатров, неонатологов, акушеров, психоневрологов.

В книге 52 рис., 41 табл., список литературы — 244 названия.

Рецензент — профессор *И. П. Елизарова*

## ГИПОКСИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Зав. редакцией *В. С. Залевский*

Редактор *С. А. Симкина*

Художественный редактор *Т. М. Смага*

Художник *Н. А. Гурова*

Технический редактор *А. М. Миронова*

Корректор *Т. Р. Тверитнева*

ИБ № 3411

Сдано в набор 21.05.84. Подписано к печати 5.09.84. Т—02659. Формат бумаги 60×90<sup>1/16</sup>. Бумага тип. № 1. Гарнитура обычная. Печать высокая. Усл. печ. л. 15,00. Усл. кр.-отт. 15,25. Уч.-изд. л. 16,60. Тираж 20 000 экз. Заказ № 138. Цена 1 р. 40 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина»  
103062, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 113105, Москва, Натягинская ул., 1.

Г  $\frac{412400000-129}{039(01)-84}$  000—85

© Издательство «Медицина» 1984

# Оглавление

Коллектив авторов . . . . .	5
Предисловие . . . . .	7
1. Особенности кровоснабжения мозга плода и новорожденного. <i>Т. П. Жукова, Е. В. Сюткина</i> (СССР) . . . . .	11
2. Регуляция кровообращения плода в последнем триместре беременности. <i>А. Сиймес (A. Siimes)</i> (Финляндия) . . . . .	37
3. Клиническое выявление гипоксии плода. <i>К. Терамо (K. Teramo)</i> (Финляндия) . . . . .	49
4. Особенности системы кислородного снабжения мозга в раннем неонатальном периоде. <i>Л. Д. Мочалова, Д. А. Ходов</i> (СССР), <i>П. Керо (P. Kero), И. Вялимэки (I. Välimäki)</i> (Финляндия) . . . . .	62
5. Изменения системы кислородного снабжения мозга у новорожденных детей, перенесших гипоксию. <i>Л. Д. Мочалова, Д. А. Ходов</i> (СССР), <i>И. Вялимэки (I. Välimäki), П. Керо (P. Kero)</i> (Финляндия) . . . . .	73
6. Мониторный контроль и клипико-функциональная диагностика гипоксии у новорожденных. <i>И. Вялимэки (I. Välimäki), Х. Корвенранта (H. Korvenranta), П. Керо (P. Kero)</i> (Финляндия), <i>Д. А. Ходов, Л. Д. Мочалова</i> (СССР) . . . . .	77
7. Биохимические параметры гипоксии плода и новорожденного. <i>К. О. Райвио (K. O. Raivio)</i> (Финляндия), <i>А. Г. Антонов, Т. Я. Сафонова</i> (СССР) . . . . .	91
8. Неврологические проявления гипоксии у доношенных и недоношенных новорожденных. <i>Г. В. Яцык, Е. П. Бомбардинова</i> (СССР), <i>М. Доннер (M. Donner)</i> (Финляндия), <i>Л. А. Афонина</i> (СССР) . . . . .	111
9. Спектрографический анализ крика новорожденных, перенесших асфиксию, и крыс с экспериментальной внутриутробной гипоксией. <i>К. Михельсон (K. Michelsson)</i> (Финляндия), <i>Е. В. Сюткина</i> (СССР), <i>Х. Каскинен (H. Kaskinen)</i> (Финляндия) . . . . .	127

10. Респираторный дистресс-синдром: патофизиология, профилактика, лечение. <i>М. Халлман (M. Hallman)</i> (Финляндия)	136
11. Влияние внутриутробной гипоксии на развитие респираторного дистресс-синдрома у новорожденных (экспериментальные данные). <i>Т. П. Жукова (СССР), М. Халлман (M. Hallman)</i> (Финляндия)	142
12. Нарушение кровоснабжения мозга во время и после внутриутробной асфиксии (экспериментальные данные). <i>Т. П. Жукова (СССР)</i>	157
13. Значение и патологоанатомическая картина болезни гиалиновых мембран и интравентрикулярные геморрагии по данным аутопсии новорожденных. <i>Ю. Рапола (J. Rapola)</i> (Финляндия)	177
14. Влияние гипоксии на показатели перинатальной смертности в отдельном регионе. <i>К. Остерлунд (K. Osterlund)</i> (Финляндия)	188
15. Терапия гипоксических состояний новорожденных. <i>А. Г. Антонов, Г. В. Яцук (СССР), П. Кээпэ (P. Käärä), М. Койвисто (M. Koivisto), М. Халлман (M. Hallman), К. Койвалайнен (K. Kouvalainen)</i> (Финляндия)	193
16. Динамика клинических симптомов повреждения нервной системы у детей, перенесших гипоксию в перинатальном периоде. <i>М. Доннер (M. Donner), К. Михельсон (K. Michélssoп)</i> (Финляндия), <i>Л. Г. Афонина, Н. А. Морозова, Е. П. Бомбардилова (СССР)</i>	216
Список литературы	231

# Коллектив авторов

СССР

**АНТОНОВ Альберт Григорьевич,**  
*доктор медицинских наук*

Руководитель Отделения интенсивной терапии новорожденных Всесоюзного научно-исследовательского центра по охране здоровья матери и ребенка МЗ СССР

**АФОПИНА Лидия Григорьевна,**  
*доктор медицинских наук*

Старший научный сотрудник Отделения недоношенных и патологии новорожденных детей НИИ педиатрии АМН СССР

**БОМБАРДИРОВА Елена Петровна,**  
*кандидат медицинских наук*

Младший научный сотрудник Отделения недоношенных и патологии новорожденных детей НИИ педиатрии АМН СССР

**ЖУКОВА Тамара Павловна,**  
*доктор медицинских наук*

Руководитель Лаборатории экспериментальной патологии мозга НИИ педиатрии АМН СССР

**МОРОЗОВА Нина Александровна,**  
*кандидат медицинских наук*

Врач Психоневрологической клиники НИИ педиатрии АМН СССР

**МОЧАЛОВА Людмила Диевна,**  
*кандидат медицинских наук*

Старший научный сотрудник Лаборатории экспериментальной патологии мозга НИИ педиатрии АМН СССР

**САФОНОВА Тамара Яковлевна,**  
*кандидат медицинских наук*

Старший научный сотрудник Лаборатории социальной педиатрии НИИ педиатрии АМН СССР

**СЮТКИНА Елена Васильевна,**  
*кандидат медицинских наук*

Младший научный сотрудник Лаборатории экспериментальной патологии мозга НИИ педиатрии АМН СССР

**ХОДОВ Дмитрий Александрович,**  
*кандидат медицинских наук*

Ассистент Кафедры госпитальной педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института МЗ РСФСР

**ЯЦЫК Галина Викторовна,**  
*доктор медицинских наук*

Руководитель Отделения недоношенных и патологии новорожденных детей НИИ педиатрии АМН СССР

## ФИНЛЯНДИЯ

**ВЯЛИМЭКИ Илка,**  
*доктор медицины*

Второй профессор педиатрии и директор Кардиореспираторного научно-исследовательского отделения Университета г. Турку

**ДОННЕР Марта,**  
*доктор медицины*

**КАСКИНЕН Ханну**

**КЕРО Пентти,**  
*доктор медицины*

**КОЙВИСТО Майла,**  
*доктор медицины*

**КОРВЕНРАНТА Хейкки**

**КЭЭПЭ Пекка,**  
*доктор медицины*

**КОЙВАЛАЙНЕН Кауко,**  
*доктор медицины*

**МИХЕЛЬСОН КАТАРИНА,**  
*доктор медицины*

**ОСТЕРЛУНД Калме,**  
*доктор медицины*

**РАЙВИО Карри,**  
*доктор медицины*

**РАПОЛА Юхани,**  
*доктор медицины*

**СИИМЕС Анья,**  
*доктор медицины*

**ТЕРАМО Карл,**  
*доктор медицины*

**ХАЛЛМАН Микко,**  
*доктор медицины*

Руководитель Детского отделения областной больницы Лэнси-Уусимаа, Таммисаари. Лектор по нейрopedиатрии в Хельсинском университете

Фонетист II Отделения педиатрии Центральной клиники Хельсинского университета

Второй профессор педиатрии Университета г. Турку

Доцент Отделения педиатрии Университета г. Оулу

Кардиореспираторное научно-исследовательское отделение Университета г. Турку

Отделение педиатрии Университета г. Оулу

Профессор педиатрии. Директор Отделения педиатрии Университета г. Оулу

Заместитель руководителя II Педиатрического отделения Центральной клиники Хельсинского университета. Преподаватель педиатрии Хельсинского университета

Доцент. Педиатр I Отделения акушерства и гинекологии Центральной клиники Хельсинского университета. Преподаватель педиатрии Хельсинского университета

Профессор. Старший исследователь Финской Академии наук. Детская клиника. Преподаватель перинатологии Хельсинского университета

Профессор. Руководитель Патолого-анатомической лаборатории Отделения педиатрии Центральной клиники Хельсинского университета. Преподаватель патологии Хельсинского университета

Врач-акушер. II Отделение акушерства и гинекологии Центральной клиники Хельсинского университета

Специалист по перинатологии. I Отделение акушерства и гинекологии Центральной клиники Хельсинского университета. Преподаватель перинатологии Хельсинского университета

Второй профессор педиатрии Педиатрической клиники Хельсинского университета. Преподаватель неонатологии Хельсинского университета

# Предисловие

**П**роблема неонатологии в современной педиатрии занимает ведущее место. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в технике реанимации и выхаживания новорожденных, перспективные наблюдения за детьми, перенесшими гипоксию и синдром дыхательных расстройств, свидетельствуют о том, что все еще внушительную величину составляет процент отклонений в нервно-психическом развитии — от расстройств в поведении и трудностей при обучении до детских церебральных параличей, дефектов речи и слуха, нарушений интеллекта. Большую опасность представляет гипоксия для недоношенных и детей с низкой массой при рождении. На ряд вопросов патогенеза гипоксических повреждений плода и новорожденного, особенно их последствий, все еще не найдено окончательного решения.

В последние два десятилетия особую остроту приобрели вопросы, относящиеся к нарушению мозгового кровообращения и синдрому дыхательных расстройств у доношенных и недоношенных новорожденных и роли гипоксии в возникновении этих состояний. Результаты оригинальных клинико-экспериментальных исследований советских и финских специалистов в этом направлении и обобщены в настоящей монографии.

Наряду с теоретическими вопросами регуляции общего кровообращения плода в последнем триместре беременности в книге большое внимание уделяется методам диагностики гипоксии плода и новорожденного. В частности, рассмотрены теоретические и практические возможности оценки гипоксических состояний плода и новорожденного на основании регистрации ряда физиологических параметров сердечно-сосудистой системы. Приводятся данные о контроле за частотой сердечных сокращений плода в течение последнего триместра беременности, во время родов при применении с целью обезболивания парацервикальной и эпидуральной блокады; даются практические рекомендации.

В настоящее время все большее распространение получает мониторное наблюдение за состоянием новорожденного, что позволяет вовремя уловить начало развития гипоксии и установить степень ее тяжести. Наиболее эффективным способом мониторного контроля оказалось наблюдение за частотой пульса ребенка с учетом его вариабельности и чрескожное определение напряжения кислорода в крови. В специальных разделах книги рассматривается взаимосвязь этих показателей у здоровых новорожденных и детей, родившихся в асфиксии.

Подробный анализ биохимических исследований крови, спинномозговой жидкости, мочи, эритроцитов и лимфоцитов с диагностической целью показал, что в настоящее время вряд ли можно

говорить об единых биохимических параметрах гипоксии, которые могли бы удовлетворить врача при оценке ее тяжести. Для практических целей все еще наиболее информативным остается классическое определение параметров кислотно-щелочного состояния в сочетании с мониторным наблюдением за состоянием новорожденного. Ценность определения гипоксантина и некоторых других пуриновых катаболитов требует подтверждения в дальнейших исследованиях, хотя первоначально на изучение этих показателей возлагались большие надежды.

В совместных клинико-экспериментальных исследованиях советских и финских авторов дается оценка сравнительно простому диагностическому методу спектрографического анализа крика новорожденного, спектр которого изменяется характерным образом, если ребенок перенес гипоксию. Эти исследования служат хорошим дополнением к изучению неврологического статуса новорожденного с гипоксическими повреждениями.

Впервые в отечественной и зарубежной литературе обобщены морфофункциональные особенности кровоснабжения мозга в перинатальном периоде у здоровых новорожденных и детей, перенесших гипоксию.

Разработка оригинального метода оценки интенсивности мозгового кровотока и кровенаполнения мозга позволила установить сроки становления метаболической и динамической регуляции мозгового кровообращения в раннем постнатальном онтогенезе, выявить их особенности у детей, перенесших гипоксию.

Результаты изучения взаимоотношений между мозговым кровообращением, общей гемодинамикой и внешним дыханием позволяют расширить представление о патогенезе различных видов гипоксии в зависимости от степени тяжести и предложить новые методы диагностики субклинического нарушения регуляции общего и мозгового кровообращения и внешнего дыхания, что имеет особое значение при разработке аппаратуры для мониторингового контроля за состоянием детей, перенесших гипоксию. В перспективе эти исследования могут явиться теоретической базой для разработки методов адекватной и своевременной коррекции нарушений мозгового кровообращения для предупреждения возможных отклонений в развитии мозга.

Значительная часть книги посвящена клиническим, патолого-анатомическим и экспериментальным аспектам респираторного дистресс-синдрома и болезни гиалиновых мембран. По данным международной статистики, респираторный дистресс-синдром, развивающийся в связи с гипоксией плода или новорожденного, является причиной перинатальной смертности в 10—15% случаев и в 25—35% случаев гибели новорожденных. Известно также, что среди детей, выживших после тяжелого респираторного дистресс-синдрома РДС, наблюдается высокий процент неврологических осложнений, особенно интрацеребральных кровоизлияний. Предрасполагающим фактором к появлению РДС является недоношенность. Гипоксия рассматривается одновременно как причина и как

следствие респираторного дистресс-синдрома. В книге приводится характеристика современных методов диагностики РДС плода и новорожденного, в частности, исследования липидных фракций легочного сурфактанта. Дан анализ эффективности современных методов терапии респираторного дистресс-синдрома — искусственной вентиляции под положительным давлением, медикаментозной терапии.

В понимании механизмов действия гипоксии в ответственный период развития организма большую помощь оказывают экспериментальные исследования. Так, в эксперименте на плодах крысы установлено, что структурные и биохимические изменения в легочной ткани, характерные для респираторного дистресс-синдрома, могут возникать под влиянием гипоксии только на определенных стадиях развития плода — в момент появления фосфолипидов сурфактанта. Эти данные позволяют по-новому взглянуть на патогенетические механизмы возникновения респираторного дистресс-синдрома.

В последние годы в литературе широко обсуждается вопрос о внутримозговых кровоизлияниях, особенно внутрижелудочковых геморрагиях, и их связи с респираторным дистресс-синдромом у недоношенных детей. Это серьезная проблема, которая в настоящее время еще не имеет определенного решения. Попытка рассмотреть ее на экспериментальном материале и сопоставить с тем, что видит патологоанатом, по нашему мнению, интересна и полезна.

Большой раздел монографии посвящен вопросам терапевтической коррекции при гипоксии и синдроме дыхательных расстройств.

Первые дни жизни — наиболее ответственный период в жизни человека. Среди факторов риска этого периода предрасположенность к тяжелой гипоксии и повреждению мозга все еще являются наиболее распространенными. Разнообразие причин гипоксии плода и новорожденного требует от врача обширных знаний клинических проявлений и особенностей терапии практически всех заболеваний неонатального периода. Не повторяя материалы руководств по неонатологии, авторы соответствующей главы сконцентрировали внимание на общих принципах ухода и лечения детей с клиническими проявлениями гипоксии разного происхождения.

В настоящее время лечение и выхаживание новорожденного ребенка с гипоксическими повреждениями производится под непрерывным контролем за состоянием его сердечной деятельности, дыхания, газового состава крови и других параметров. Все это способствует выбору адекватных методов лечения и своевременному изменению их в зависимости от состояния ребенка. Наряду с этим немаловажную роль продолжают играть рутинные методы и приемы по уходу за ребенком, подробно описанные в книге. Большой интерес представляет сопоставление лечебных мероприятий, применяемых у нас в стране и в Финляндии, например, при

реанимации детей с различной степенью тяжести гипоксии, при выхаживании новорожденных детей с разной массой при рождении.

В заключительном разделе рассматривается вопрос об отдаленных последствиях перинатальной гипоксии. Клиническая симптоматика гипоксических повреждений мозга по мере развития ребенка изменяется. В острый период не всегда можно предсказать дальнейшую судьбу ребенка. Лишь через многие месяцы и годы формируется окончательная клиническая картина. С этих позиций авторы и рассматривают отдаленные последствия гипоксических повреждений мозга плода и новорожденного.

В течение многих лет сотрудники Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР (Москва) и Педиатрической клиники Хельсинского университета (Финляндия) работали в тесном контакте. Наиболее существенные результаты этого сотрудничества отражены в настоящей монографии. Можно полагать, что она будет полезна для широкого круга практических врачей-педиатров и специалистов, интересующихся вопросами неонатологии.

Директор НИИ педиатрии  
АМН СССР  
академик АМН СССР  
профессор  
*М. Я. Студеникин*

Директор Педиатрической  
клиники Хельсинского  
университета (Финляндия)  
профессор  
*Ниילו Халлман*

# 1. Особенности кровоснабжения мозга плода и новорожденного

Т. П. Жукова, Е. В. Сюткина (СССР)

За последние годы значительно возрос интерес к проблеме мозгового кровообращения в периоде новорожденности, нарушения которого все чаще рассматриваются как один из главных факторов в механизме действия гипоксии, так называемой внутричерепной родовой травмы и других перинатальных повреждений мозга. Результаты патологоанатомических исследований мозга погибших новорожденных свидетельствуют об увеличении числа случаев тяжелых повреждений сосудистой системы мозга. На вскрытии, как правило, обнаруживаются кровоизлияния в области зародышевого слоя, иногда с поражением желудочков, перивентрикулярные лейкомаляции как следствие локальной ишемии и первичные субарахноидальные кровоизлияния.

Эти данные позволяют считать, что и у выживших детей геморрагические и ишемические повреждения мозга могут являться главными причинами тяжелых неврологических нарушений. Понимание механизма этих повреждений и правильная их интерпретация наталкиваются на ряд трудностей, связанных с недостаточным уровнем наших знаний в области анатомии и физиологии мозгового кровообращения в перинатальном периоде.

До недавнего времени не было четкого ответа на вопрос, чем отличается и отличается ли вообще регуляция мозгового кровообращения в периоде новорожденности от таковой взрослого организма. Однако появление новых методов и подходов в изучении этих вопросов уже сейчас позволяет с определенностью говорить о существовании значительных различий как в морфологическом, так и физиологическом плане.

Детальное знание нормального развития структуры и функции сосудистой системы мозга приобретает все большую важность в связи с ростом числа рождений детей с различной степенью зрелости начиная с 6-го месяца внутриутробного развития. Как справедливо подчеркивают К. Паре и J. Wigglesworth [181], «...во многих отношениях существуют значительно большие различия между мозгом ребенка, родившегося на 28-й неделе внутриутробного развития, и мозгом ребенка, родившегося на 36-й неделе, чем между мозгом трехмесячного ребенка и мозгом взрослого».

Трудности в изучении хода нормального развития структуры и функции сосудистой системы мозга человека, особенно в период раннего онтогенеза, очевидны. В этом отношении существенную помощь оказывает изучение основных онтогенетических законо-

мерностей формирования сосудистой системы мозга экспериментальных животных.

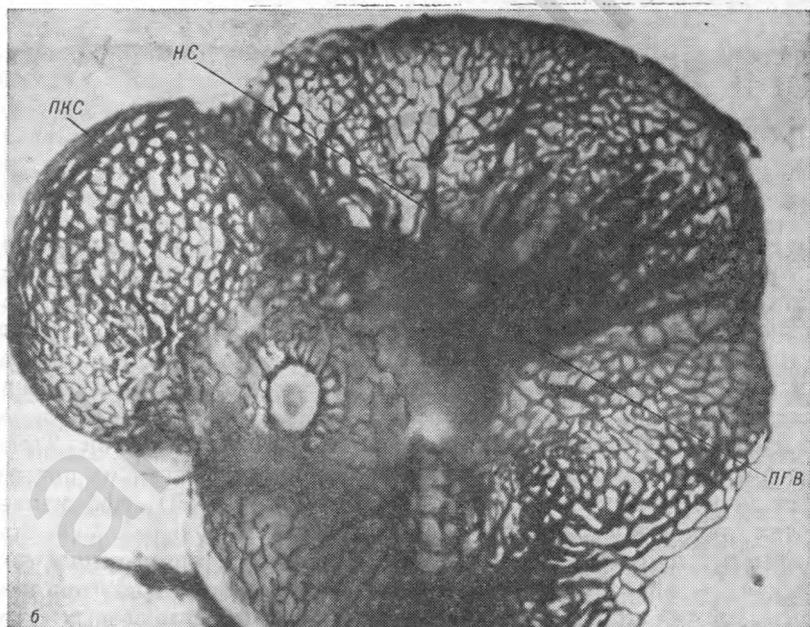
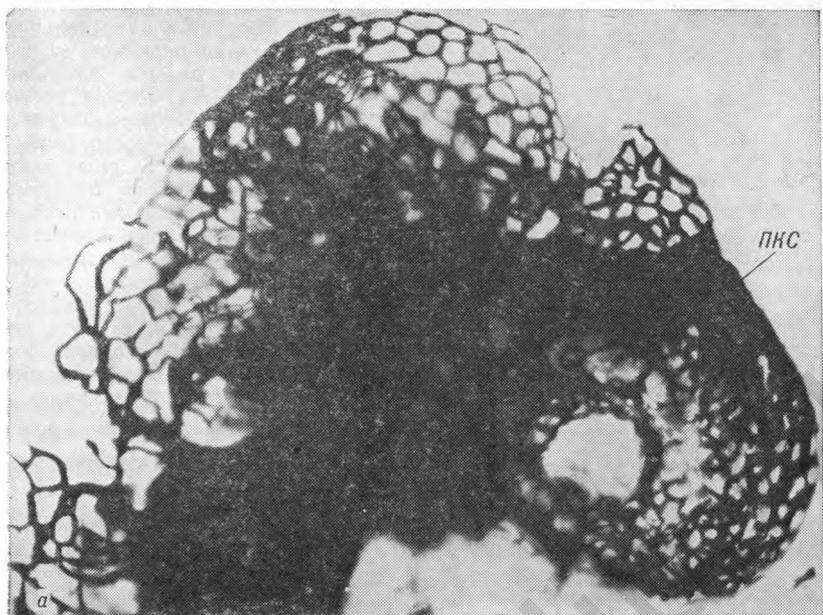
Использование различных методов — инъекционных (раздельная инъекция артерий и вен разноокрашенных массами), импрегнационных, гистологических и гистохимических — обеспечивает разносторонний подход к исследованию развития сосудистой системы мозга и позволяет изучить на одном объекте развитие артерий и вен поверхности мозга, внутримозговой ангиоархитектоники, процессы роста новых сосудов и капилляров, формирование структурных элементов сосудистой стенки и связь этих процессов с ростом и дифференцировкой нервной ткани. На примере мозга крыс и кроликов были прослежены этапы становления сосудистой системы мозга на протяжении всего онтогенеза, начиная с появления первых сосудистых элементов в зачатке нервной системы. Аналогичные методы были применены для изучения сосудистой системы мозга человека в разные сроки антенатального и раннего постнатального периода развития.

Для того чтобы понять, каковы особенности сосудистой системы мозга в перинатальном периоде развития и почему именно система циркуляции в этот период является точкой приложения различных вредных воздействий, необходимо проследить развитие этой системы в целом и разобраться в процессах преобразования примитивной сосудистой сети зародыша в развитую кровеносную систему взрослого организма.

Кровеносные сосуды появляются в закладке нервной системы очень рано. Они закладываются *in situ* и в перимедуллярной мезенхиме, а также в нервной пластинке и только позже объединяются с магистралями, несущими кровь от сердца, и таким образом включаются в систему циркуляции. Так, у кролика веретенообразные клетки с многоотростчатой цитоплазмой мезодермального происхождения внедряются в нейроэктодерму на досомитной стадии развития [9]. Уже вскоре они формируют канализированные тяжи и соединяются с аналогичными тяжами на поверхности нейроэктодермы, образуя примитивную капиллярную сеть. Аналогичные картины первичных кровеносных сосудов в закладке мозга и других органов описаны у человека на досомитных стадиях развития [125].

Это доциркуляторный период, который характеризуется инвазией и дифференцировкой ангиобластических элементов, образованием примордиальных сосудистых каналов и формированием первичной капиллярной сети на поверхности закладки мозговых пузырей. В это время циркуляции крови еще нет.

Вместе с началом функционирования сердца начинается следующий период — период циркуляции крови по первичной капиллярной сети. Первые кровеносные сосуды, через которые уже осуществляется кровоток, располагаются на вентролатеральной поверхности орального отдела закладки нервной системы. Несколько позже эта первичная поверхностная сеть, представленная своеобразными широкими, лакунарного типа капиллярами,



**Рис. 1. Сосудистая система головного мозга эмбриона крысы и кролика.**  
*а* — эмбрион крысы 11-го дня внутриутробного развития. Видна первичная капиллярная сеть (глубокое сплетение) на поверхности мозговых пузырей.  $\times 60$ ; *б* — эмбрион кролика 11-го дня развития. Видна сеть сосудов на поверхности головного мозга.  $\times 40$ . Условные обозначения: ПКС — первичное капиллярное сплетение; ПГВ — передняя головная вена; НС — стволы наружного сплетения. Ибэнция сосудов тушью.

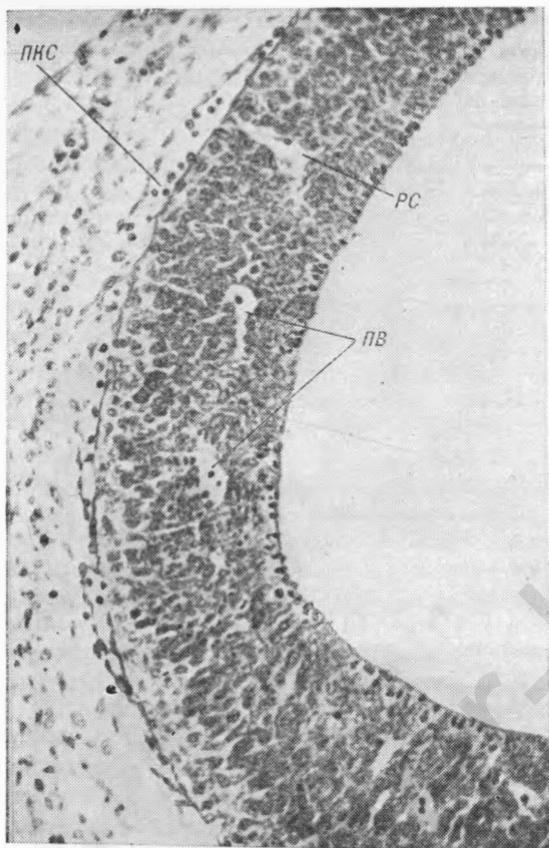


Рис. 2. Латеральная стенка переднего мозгового пузыря эмбриона крысы 11-го дня развития. В перивентрикулярной области видны широкие сосуды лакунарного типа и отдельные радиальные стволики. Условные обозначения: ПКС — первичное капиллярное сплетение; ПВ — перивентрикулярное сплетение; РС — радиальный стволик. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 10 \times 15$ .

окружает с поверхности и остальные отделы нервной трубки. Стенка этих сосудов представлена одним слоем недифференцированных эндотелиальных клеток. Сосуды этой первичной капиллярной сети плотно прилежат к поверхности мозговых пузырей (рис. 1). Кровь поступает к первичному капиллярному сплетению по примитивным внутренним сонным артериям и оттекает в первичную вену головы. Таким образом, уже с этих ранних этапов закладка нервной системы обладает собственной кровеносной системой. Такой способ кровоснабжения, когда капиллярная сеть лежит на поверхности нервной трубки (позже — мозговых пузырей), эффективен до тех пор, пока толщина стенки мозговых пузырей невелика (у крысы и кролика — до 25—30 мкм). С утолщением стенки мозговых пузырей зачатки внутримозговых сосудов становятся проходными для крови. Простейшая система внутримозговых сосудов представлена перивентрикулярным сплетением, в которое кровь поступает из весьма немногочисленных, еще направляющихся специально к нему радиальных стволиков (рис. 2).

У человека зачаток перивентрикулярного сплетения в виде полостей, коротких каналов, нередко содержащих кровяные клет-

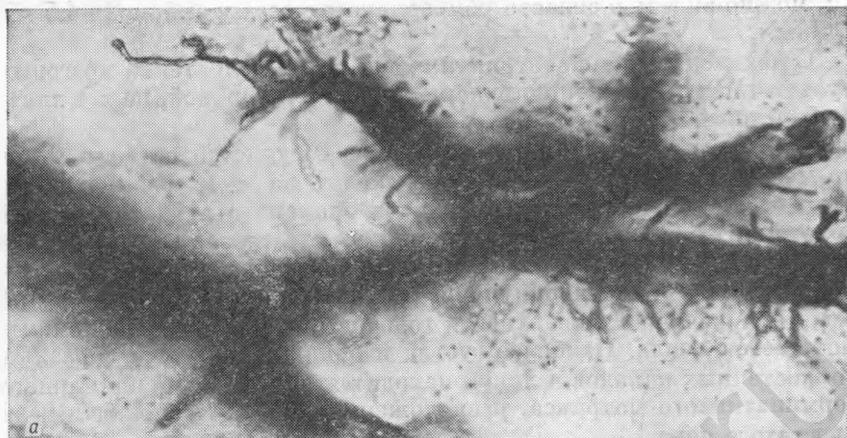
ки, можно видеть в области ромбовидного мозга у эмбриона 4,5 мм длины.

С появлением перивентрикулярного сплетения стенка мозговых пузырей получает питание уже не только с наружной, но и с внутренней поверхности.

Все последующие преобразования в сосудистой системе мозга по мере его роста и развития происходят за счет размножения, роста и дифференцировки клеточных элементов двух сосудистых сплетений — первичной капиллярной сети на поверхности мозга и внутримозговых перивентрикулярных сплетений. На ранних этапах развития перивентрикулярное сплетение распространяется по всей желудочковой поверхности головного мозга и вокруг спинномозгового канала. Наиболее густая и обильная сеть своеобразных тонкостенных каналов и лакун находится в зоне субэпендимарного герминативного матрикса, расположенного поверх головки и тела хвостатого ядра.

Вся сосудистая система пияльных артерий и вен, а также значительная часть внутримозговых артерий развиваются из элементов единой первичной капиллярной сети. Внутримозговые вены, часть внутримозговых артерий и капиллярная сеть формируются при непосредственном участии элементов перивентрикулярного сплетения. В этом смысле оба сосудистых сплетения следует рассматривать как «сосудистый матрикс», который функционирует на протяжении всего эмбриогенеза и раннего постнатального периода развития. Оба сплетения представляют собой сеть тонкостенных коротких каналов и лакун, соединенных тонкими перемычками, не всегда проходимыми для крови или инъекционных масс. Стенка этих каналов, особенно в перивентрикулярном сплетении, состоит из одного слоя клеток; в элементах первичной капиллярной сети соединительнотканые волокна появляются еще в антенатальном периоде развития, а в элементах перивентрикулярного сплетения практически не развиваются. Плотность этих сплетений или величина петель, независимо от увеличения поверхности мозга с возрастом, долгое время остается постоянной. Это означает, что элементы этих сплетений постоянно возобновляются по мере выделения из них артериальных и венозных сосудов, благодаря чему сохраняется первоначальная структура сети. Изучение импрегнированных препаратов показывает, что оба сплетения представляют собой конгломераты мезодермальных ангиобластов или отростчатых клеток, часть которых непрерывно преобразуется в капиллярные «отпрыски» или в более крупные сосуды (рис. 3, а, б).

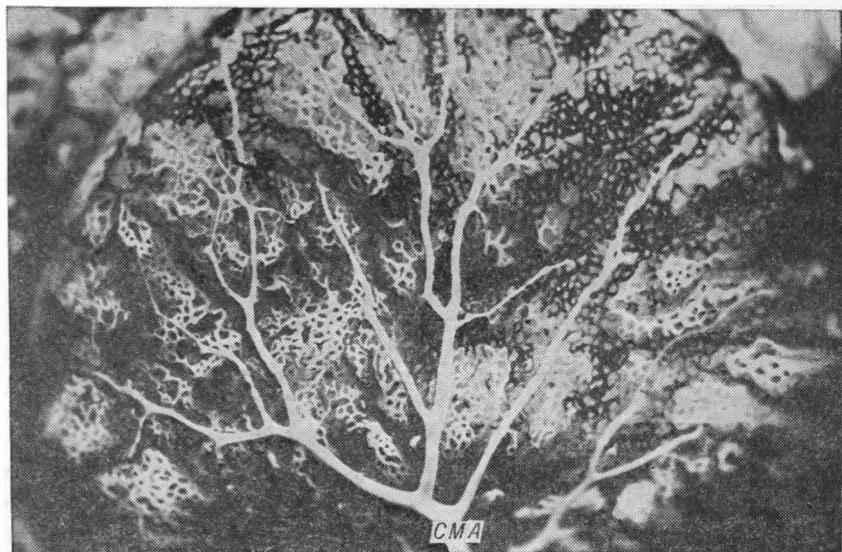
Первичная капиллярная сеть на поверхности мозга утрачивает такое строение в основном к рождению. Перивентрикулярное сплетение сохраняет подобную структуру у крыс и кроликов вплоть до исчезновения герминативного матрикса (первая неделя после рождения). У человека такая структура перивентрикулярного сплетения у плодов до 22—24-й недели развития отсутствует. Позднее здесь появляются более крупные сосуды неправильной формы, которые нельзя отнести ни к артериолам, ни к венулам.



*Рис. 3. Структура первичного капиллярного сплетения на поверхности головного мозга и в перивентрикулярной области эмбриона крысы 16-го дня развития.*

*а — ПКС поверхности мозга. Рост «отпрысков». Импрегнация азотнокислым серебром.  $\times 40 \times 15$ ; б — перивентрикулярное сплетение. Отростчатые клетки в стенке сосуда. Импрегнация азотнокислым серебром.  $\times 60 \times 15$ .*

Характерно, что даже в крупных венозных каналах этой области стенка представлена только эндотелиальной выстилкой, как в капиллярах. Только после исчезновения герминативного матрикса сосудистая сеть субэпендимарной области принимает дефинитивную форму (у человека после 30-й недели развития). Подобные же картины описаны К. Рае и J. Wigglesworth [181].

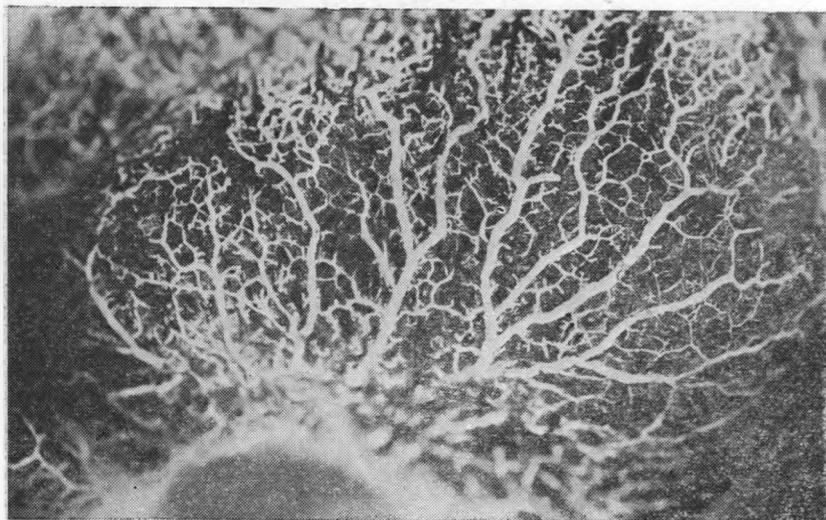


*Рис. 4. Латеральная поверхность больших полушарий головного мозга эмбриона кролика 17-го дня развития. Область кровоснабжения средней мозговой артерии (СМА). Происходит выделение артериальных ветвей 5—6-го порядка из первичной капиллярной сети. Ветви артерии 4—5-го порядка являются конечными. Артерии белые, вены черные. Инъекционный препарат. Микропланар 40.*

У человека основной тип пиальной системы сосудов формируется к концу 7-й недели внутриутробного развития [177, 178, 179]. К этому времени выделяются стволы основных ветвей внутренней сонной артерии — передней, средней и задней мозговых артерий; начинают выделяться их ветви 1—2-го порядка.

На последующих стадиях развития преобразования в сосудистой системе поверхности мозга тесно связаны с удивительно быстрым ростом головного мозга. Они заключаются в дальнейшем ветвлении основных мозговых артерий и пиальных вен, образовании анастомотических связей в артериальной и венозной части сосудистого русла и постепенном обособлении артериальной и венозной систем на поверхности мозга от первичной капиллярной сети.

К 17-й неделе внутриутробного развития человека на поверхности больших полушарий головного мозга уже отчетливо видны все основные магистрали артериального и венозного русла и их главные ветви. Однако ветви соседних артерий и ветви одной и той же артерии еще не соединены анастомозами. Поэтому какой-то промежуток времени артерии поверхности мозга являются конечными и нарушение притока крови в бассейне одной из ветвей может быть компенсировано только за счет связей с первичной капиллярной сетью. Аналогичные стадии наблюдаются и у экспериментальных животных (рис. 4, 5).



*Рис. 5. Эмбрион кролика 26-го дня развития. Формирование артериальной сети на поверхности больших полушарий. Область кровоснабжения средней мозговой артерии. Артерии белые, вены черные. Инъекционный препарат. Микропланар 65.*

Вскоре после этого в структуре сосудистой системы поверхности мозга наступают качественные изменения — появляются анастомозы между ветвями артериального дерева. Объединение артериальных ветвей в сеть способствует выравниванию давления в различных участках артериального русла и, таким образом, значительно расширяет возможности коллатерального кровотока.

У плодов человека на 21—22-й неделе внутриутробного развития ветви средней мозговой артерии располагаются веером на латеральной поверхности полушарий, которая лишена еще извилин (рис. 6, а). Дойдя до верхнего края, они встречаются здесь с ветвями передней мозговой артерии, а в затылочной области на нижнелатеральной поверхности полушария — с ветвями задней мозговой артерии, образуя зоны коллатерального кровоснабжения. В этих зонах различаются в основном тонкие, диаметром до 50 мкм, прямые анастомозы, объединяющие ветви перечисленных артерий. В этот период артериоартериальные анастомозы в зонах коллатерального кровоснабжения по своим размерам не отличаются от многочисленных анастомозов, объединяющих артериальные ветви вне этих зон. Лишь в области лобной доли, где толщина стенки полушария максимальна, между ветвями передней и средней мозговых артерий анастомозы достигают 150—200 мкм.

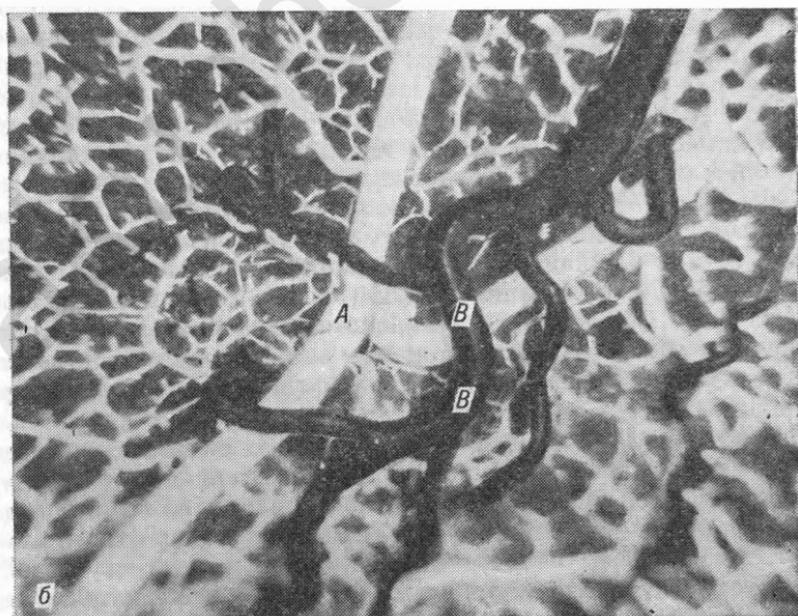
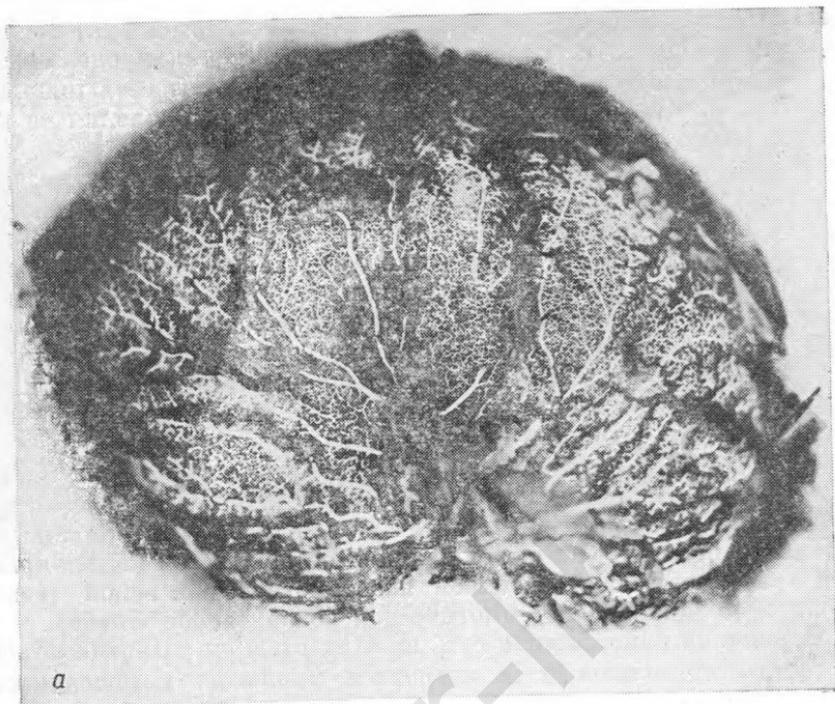
Между ветвями основных артерий на всей поверхности мозга располагается уже сеть артериальных сосудов, в которой можно различить мелкие и более крупные петли. Они образованы ство-

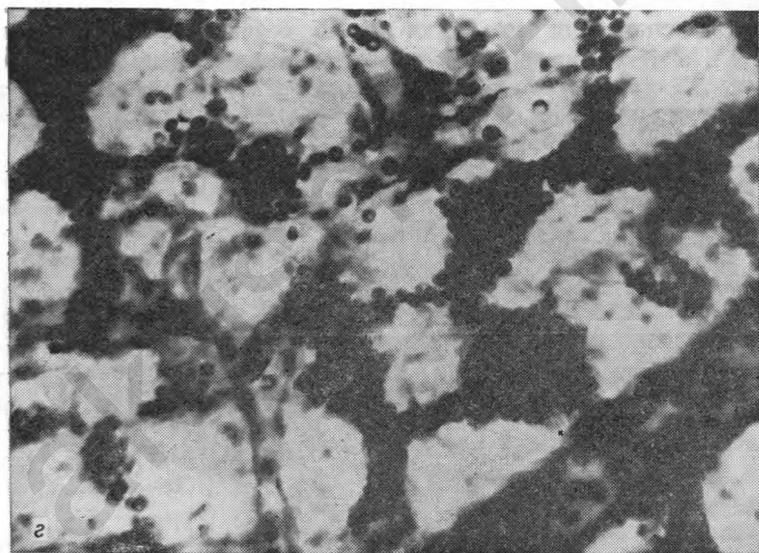
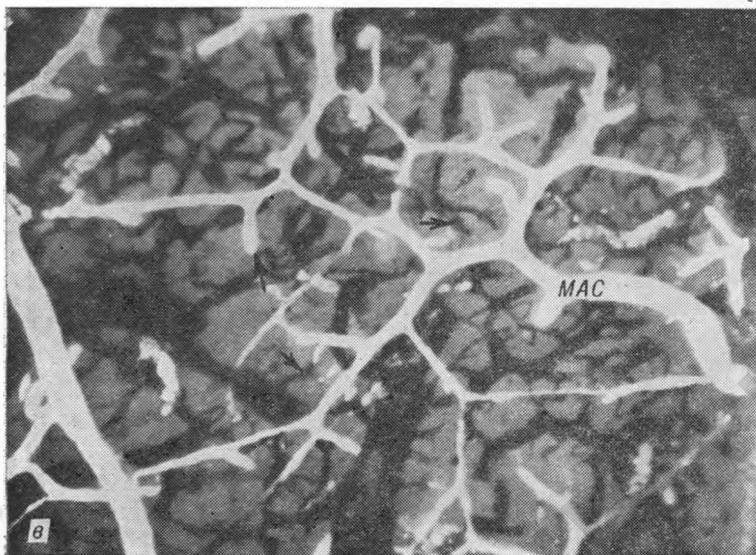
ликами диаметром 20—50 мкм. От мелкопетлистой сети отходят радиальные артерии. Ее многочисленные веточки продолжают также в обильную здесь первичную капиллярную сеть пиальной оболочки или находятся на различных стадиях выделения из элементов этой сети (рис. 6, в).

Все основные вены поверхности больших полушарий мозга к этому времени уже сформированы (рис. 6, б). Стволы впадающих в продольный синус коротких и длинных сагиттальных вен, а также их первые крупные ветви приподняты над поверхностью мозга и покрывающей его сетью артериальных сосудов. Их ветви вплоть до ветвей 3-го порядка, если считать от основного ствола, могут располагаться как над артериальными стволиками, так и под ними. Они полностью выделились из первичной капиллярной сети, но еще окружены ее элементами. Ветви 4—5—6-го порядка еще окончательно не выделились из первичной капиллярной сети. Они соединены с ней многочисленными связями. Часть этих ветвей погружается непосредственно в вещество мозга, другие соединяются с аналогичными ветвями соседних вен посредством анастомозов. Различается уже отделившийся от первичной капиллярной сети анастомоз между верхней анастомотической веной (веной Тролара) и нижней анастомотической веной (веной Лаббе).

Первичная капиллярная сеть на этих стадиях развития объемна. Часть составляющих ее элементов прилежит к поверхности мозга. Отдельные петли и образующие их стволики располагаются под углом к поверхности мозга и окружают уже сформированные артериальные и венозные ветви, находящиеся в субпиальном пространстве. Связанная одновременно с венами и артериями первичная капиллярная сеть представлена в основном лакунарными стволиками диаметром 12—75 мкм (рис. 6, г). Их стенка образована одним слоем эндотелиальных клеток и единичных перicyтов, но в отличие от стенки внутримозговых капилляров содержит нежную сеть аргирофильных волокон. В направлении первичной капиллярной сети из вещества мозга вырастают капиллярные стволики или сосудистые «отпрыски» и оттуда проникают в мозг, чтобы соединиться с внутримозговой сетью. Как только устанавливается такая связь, на трассе между этой точкой первичной капиллярной сети и ближайшей артериальной или венозной веточкой, питающей первичную капиллярную сеть, капилляры превращаются в зачаток будущего артериального или венозного стволика, обеспечивающего прямой приток или отток крови от соответствующего внутримозгового радиального сосуда. Аналогичные картины обнаружены и у животных.

Прижизненные наблюдения на эмбрионах крыс той же стадии развития показывают, что не вся кровь из артериальных магистралей направляется в сосуды первичной капиллярной сети. Часть ее по артериальным стволикам, погружающимся в вещество мозга, поступает непосредственно в сеть внутримозговых сосудов. Таким образом кровь, выходящая из внутримозговой сети по радиальным венам, не растекается по первичной капиллярной сети, а





*Рис. 6. Сосудистая сеть больших полушарий головного мозга плода человека 21—22-й недели развития.*

*a* — общий вид больших полушарий. Артерии белые, вены черные. Инъекционный препарат; *б* — стадия образования мелкопетливой артериальной сети. Видны центральная вена (*B*) и ветвь средней мозговой артерии (*A*). Артерии белые, вены черные. Инъекционный препарат.  $\times 2 \times 8$ ; *в* — первичная капиллярная сеть. Стрелками обозначены участки соединения мелкопетливой артериальной сети с первичной капиллярной сетью мягкой мозговой оболочки. Инъекционный препарат.  $\times 7 \times 8$ ; *г* — первичная капиллярная сеть. Пленочный препарат. Окраска по Маллори.  $\times 10 \times 7$ .

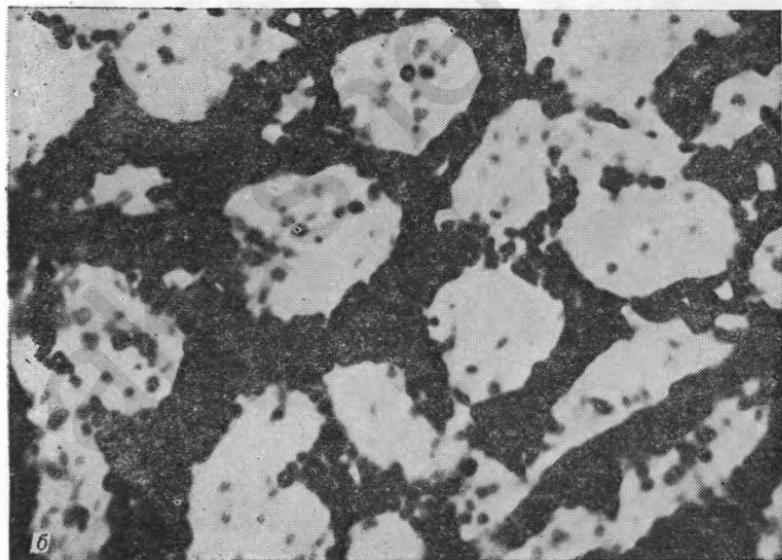
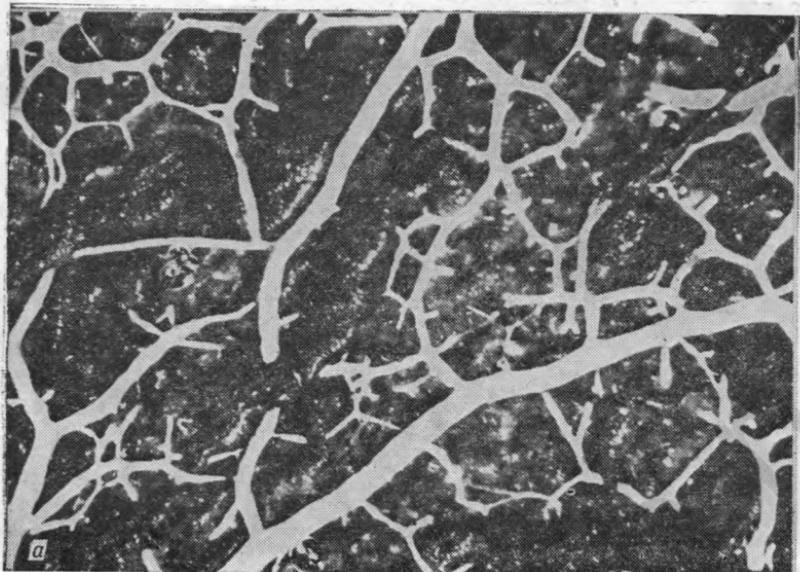
по венозным дорожкам кратчайшим путем достигает крупных вен поверхности мозга.

У плодов 24-й недели развития общая структура сосудистой сети поверхности мозга сходна с только что описанной (рис. 7). Несмотря на увеличение поверхности полушарий головного мозга в полтора раза, первичная капиллярная сеть остается столь же густой, что свидетельствует о размножении ее элементов. Наблюдается обилие стволиков, которые впоследствии преобразуются в мелкие артерии или вены. В этом возрасте уже сформированы межсинусные анастомозы между верхней и нижней анастомотическими венами, т. е. завершается объединение основных венозных магистралей на латеральной поверхности больших полушарий головного мозга.

Базальные ветви передней и средней мозговых артерий, снабжающие базальные ганглии, отличаются более крупными размерами по сравнению с ветвями тех же артерий на конвексительной поверхности. Это соответствует более раннему созреванию этих образований. Артерия Гюбнера, которая у взрослого человека в значительной мере редуцирована, на этой стадии развития является крупной артерией по сравнению с другими. По данным Rare и Wigglesworth [181], эта артерия у плодов 24-й недели развития доставляет основную массу крови к ядрам стриарной системы. Дополнительно они получают кровь через ветви хорподальной артерии и частично через ветви латеральных стриарных артерий. Эта же система артерий доставляет кровь и к сосудам герминативного матрикса. Отток от этих областей осуществляется преимущественно в систему вены Галена.

У плодов 27—28-й недели развития за счет дальнейшего роста полушарий мозга, особенно интенсивного у верхнемедиального края, зона коллатерального кровоснабжения передней и средней мозговых артерий смещается несколько вниз по латеральной поверхности полушария (рис. 8). Продолжается интенсивное выделение артерий и вен из первичной капиллярной сети, растет диаметр стволиков, объединяющих в единую сеть ветви артерий. Оформляются, отделяясь от элементов первичной капиллярной сети и приподнимаясь над ней, анастомозы, соединяющие близлежащие ветви сагиттальных вен, а также верхней и нижней анастомотических вен. Первичная капиллярная сеть остается столь же густой, как и на предыдущих стадиях развития; в ней хорошо различаются связи с мелкопетлистой артериальной сетью.

На 30—32-й неделе развития мелкопетлистая артериальная сеть начинает терять значительную часть своих связей с первичной капиллярной сетью. В результате этого в отдельных участках сети можно видеть прямые анастомотические связи между артериальными и венозными ветвями (рис. 9). Диаметр анастомозов колеблется от 30 до 70 мкм. На этом этапе развития становится отчетливой разница в структуре первичной капиллярной сети разных отделов полушарий головного мозга. Наиболее разреженной и крупнопетлистой сеть выглядит в области центральных извилин.



*Рис. 7. Головной мозг плода человека 24-й недели развития. Область предцентральной извилины.*

*а — бурное образование мелкопетливой артериальной сети. Инъекционный препарат.  $\times 2 \times 8$ ; б — первичная капиллярная сеть. Пленочный препарат. Окраска по Маллори.  $\times 10 \times 7$ .*

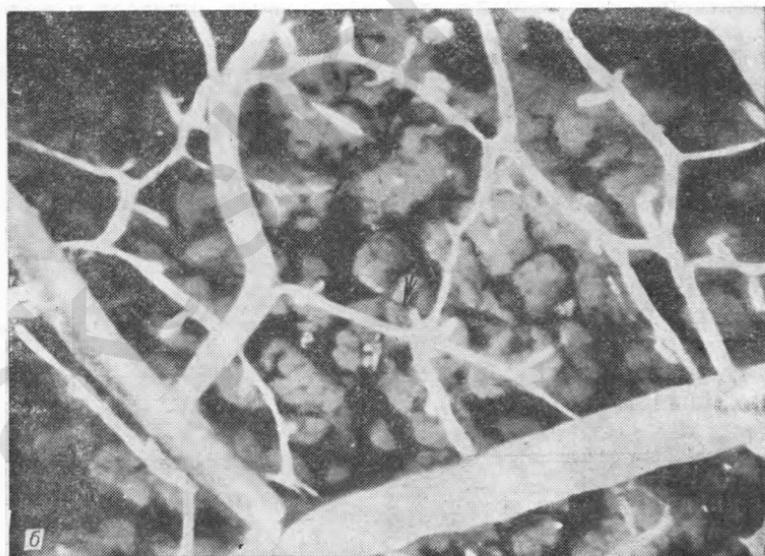
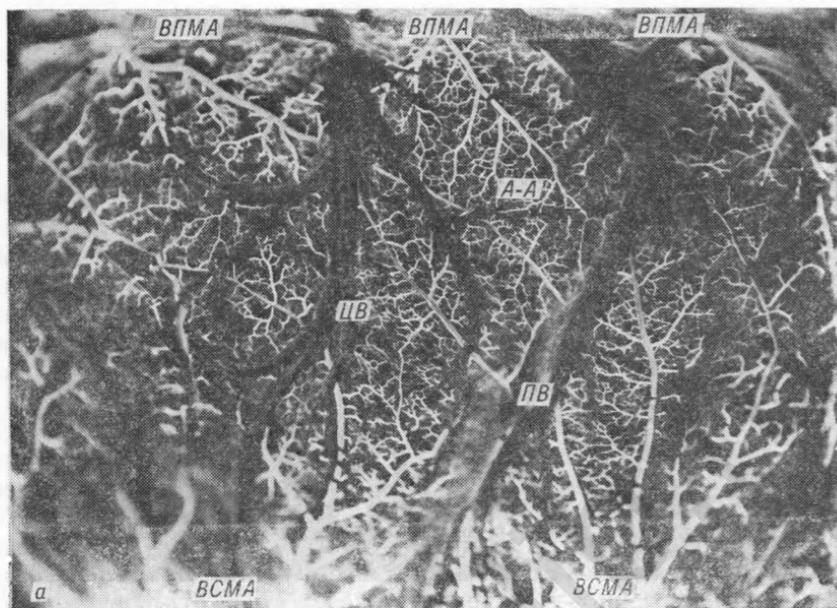
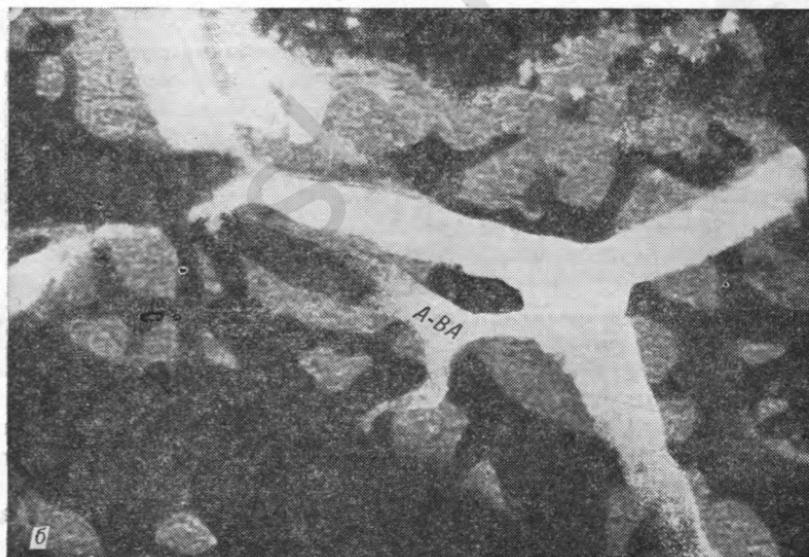
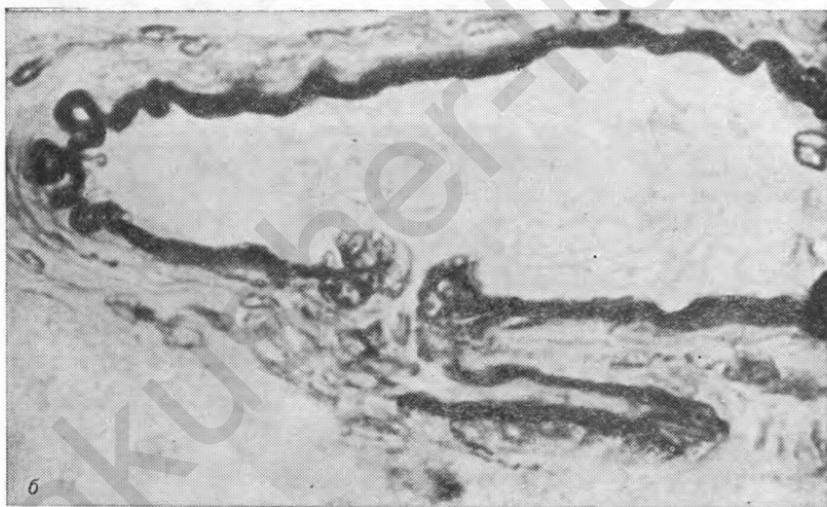
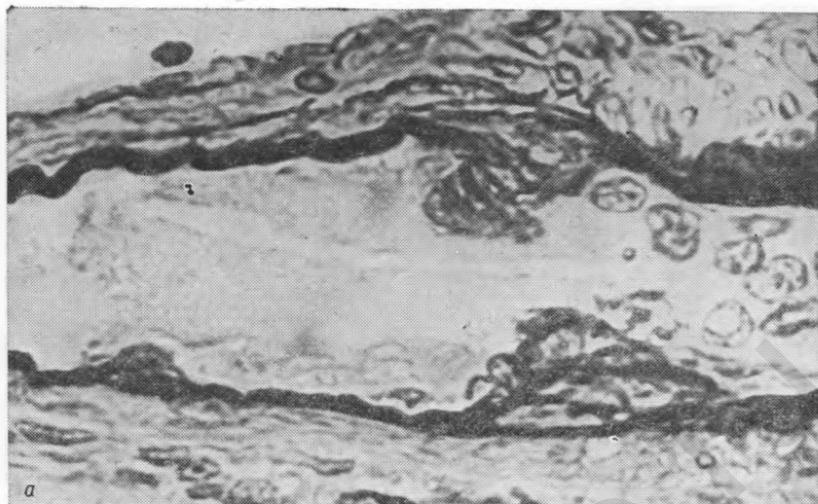


Рис. 8. Головной мозг плода человека 27-й недели развития.

*а* — область пред- и постцентральной извилины. Видны стволы центральной (ЦВ) и постцентральной (ПВ) вен и зона анастомозов (А-А) между ветвями передней (ВПМА) и средней (ВСМА) мозговых артерий. Между ними видна мелкопетлистая артериальная сеть. Артерии белые, вены черные. Инъекционный препарат. Микропланар 100; *б* — парасагитальная область прецентральной извилины. Видны первичная капиллярная сеть и ее связь с выделяющимися артериальными стволиками (указаны стрелками). Инъекционный препарат.  $\times 7 \times 8$ .



*Рис. 9. Артериовенозный анастомоз в мозге плода человека и крысы.*  
*а* — недоношенный ребенок, родился на 30-й неделе, прожил 6 дней. Артериовенозный анастомоз (A-BA). Гематоксилин-эозин.  $\times 2 \times 7$ ; *б* — большие полушария головного мозга крысы в возрасте 10 дней. Артериовенозный анастомоз в мягкой мозговой оболочке (A-BA). Артерии белые, вены черные. Инъекционный препарат.  $\times 10 \times 15$ .



т. е. в наиболее дифференцированных областях коры [205]. В затылочной области структура первичной капиллярной сети мало отличается от таковой у плодов более ранних сроков развития.

Последние недели внутриутробного развития плода характеризуются важными перестройками в его организме. Эти процессы можно рассматривать как подготовительные к тем нагрузкам, которые испытывает плод при прохождении через родовые пути и в момент перехода к новым условиям существования. Не касаясь изменений, происходящих в других органах и системах плода, остановимся на процессах, наблюдаемых в сосудистой системе мозга.



Рис. 10. Крыса в возрасте 1 мес. Подушкообразные «клапаны» в магистральных артериях.

а, б — передняя мозговая артерия. Окраска орсеином; в — то же. Импрегнация по методу Гомори.  $\times 40 \times 15$ .

Продолжительность этого «подготовительного периода» зависит от продолжительности антенатального периода развития в целом. У крыс он начинается за 2—3 дня, у кроликов — за неделю до наступления родов, у человека — с 32—33-й недели внутриутробного развития. К этому времени закапчивается миграция нейробластов из зародышевого слоя в корковую пластинку и начинается миграция глиобластов. Заметно истощается и начинает исчезать герминативный матрикс. Одновременно происходит репродукция перивентрикулярного сплетения. Наблюдается ускоренная дифференцировка некоторых ядер ствола мозга, участвующих в регуляции гомеостаза. Рост толщины стенки полушарий и дифференцировка нейронов в коре замедляются. Начинается редукция первичной капиллярной сети на поверхности мозга, что приводит к формированию прямых артериовенозных анастомозов, которые, по-видимому, играют важную роль в мозговом кровообращении в этот период. В это время они многочисленнее и имеют относительно больший диаметр, чем в более старшем возрасте. В сети сосудов пиальной оболочки мозга взрослого организма артериовенозные анастомозы встречаются реже и, очевидно, не играют существенной роли. Морфологически, как правило, обнаруживаются анастомозы артериовеноулярного типа.

Частичная редукция мелких артериальных сосудов, соединяющих ветви артерий на поверхности мозга, способствует увеличению диаметра оставшихся артериоартериальных анастомозов и

возрастанию числа внутримозговых радиальных артерий. Наличие артериоартериальных анастомозов значительно увеличивает возможности перераспределения крови между отдельными участками мозга. Однако эта возможность может реализоваться только при появлении структур, регулирующих кровотоки на уровне внутримозговых радиальных артерий, отходящих от пиальной сети. Действительно, у эмбриона крысы незадолго до рождения впервые удается обнаружить появление подушкообразных утолщений интимы и меди в начальной части радиальных артерий, которые, вероятно, играют роль сфинктеров (рис. 10). До сих пор такие образования описаны лишь в сосудах мозга взрослых животных и человека [240, 185].

Сосудистая система едина и в морфологическом, и в физиологическом плане. В связи с этим следует отметить, что незадолго до рождения параллельно становлению описанных выше регуляторных структур в сосудистой системе мозга начинает обнаруживаться тоническое влияние симпатической иннервации. Парасимпатические эффекты выявляются значительно позднее, уже после рождения [50, 140].

В последний период внутриутробного развития отмечается скачок в развитии стенки магистральных сосудов мозга, а именно ее волокнистого каркаса и гладкомышечных элементов. Такой же процесс, но в меньшей степени, происходит в стенке внутримозговых сосудов.

Таким образом, заключительный период внутриутробного развития является важным этапом подготовки плода к внеутробному существованию в среде, значительно менее константной, требующей способности к быстрой адаптации в интересах выживания. Кроме того, он способствует тому, что зрелый плод переносит родовой стресс и соответствующие нагрузки с меньшими потерями, чем плод, родившийся преждевременно.

У доношенных новорожденных можно наблюдать дальнейшее разрежение сети артериальных сосудов, происходящее за счет размыкания части мелких артериальных петель. Соответственно возрастает число артерий Г-образной формы, которые погружаются в мозг. Первичная капиллярная сеть сохраняется, но она начинает терять объемность (рис. 11). Теперь ее петли располагаются в основном в одной плоскости, прилегая к поверхности мозга. Артериальные и венозные ветви практически не охватываются петлями этой сети; отделяются от первичной капиллярной сети и стволики, соединяющие между собой большинство смежных ветвей венозного дерева. В этот период еще сохраняются различия в структуре между разными отделами полушарий головного мозга, отмеченные у плодов последнего месяца внутриутробного развития. В целом плотность первичной капиллярной сети у доношенного новорожденного ребенка по сравнению с таковой у плода несколько падает; значительно реже, чем у плодов, наблюдается процесс выделения из первичной капиллярной сети артериальных стволиков. По-видимому, здесь речь идет об общебиологической

закономерности: так, у кроликов и крыс к моменту рождения наблюдалось временное, но значительное уменьшение темпа размножения мозговых капилляров и уменьшение темпа прироста числа радиальных артерий.

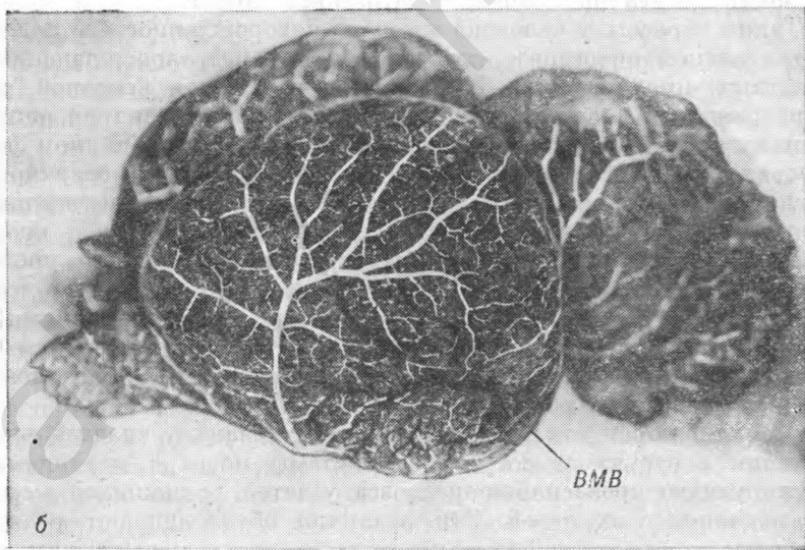
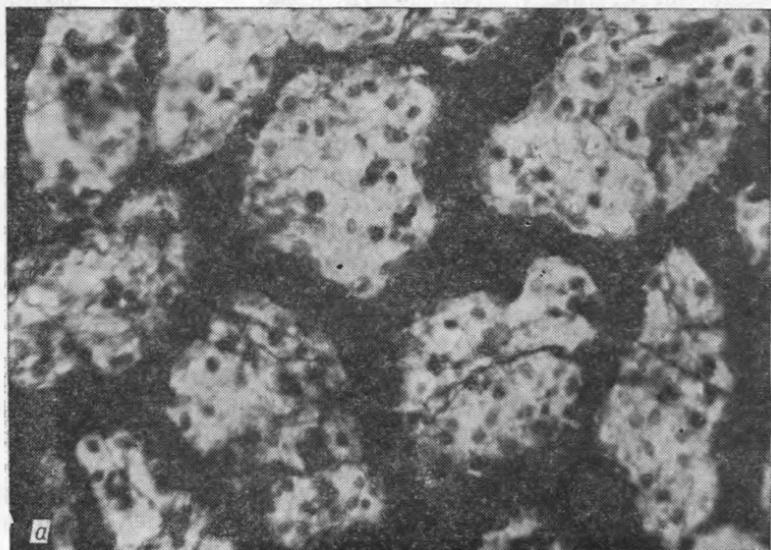
При исследовании мозга детей различного возраста обнаружено, что в течение первых  $1\frac{1}{2}$  мес жизни продолжается выделение из первичной капиллярной сети артериальных стволиков, мелких артериальных петель и венозных стволиков, что коррелирует со свойственным этому периоду интенсивным ростом числа внутри-мозговых сосудов. Что же касается самой первичной капиллярной сети, то на протяжении 1-го месяца жизни она сохраняется в виде сети лакунарных сосудов. Позже (к концу 3-го месяца) вблизи артерий петли ее принимают более правильную форму, а составляющие их стволики становятся равномерными по диаметру; у стыка же с венами они сохраняют лакунарный характер. В этот период довольно четко различаются артериальная и венозная части сети (рис. 12).

По-видимому, редукция первичной капиллярной сети завершается к 6-месячному возрасту. У детей в возрасте 8 мес обнаружены только остатки первичной капиллярной сети, принадлежащие уже целиком к продолжающимся оформляться конечным разветвлениям пиллярных вен. К  $2\frac{1}{2}$  годам картина сосудистой сети на поверхности мозга идентична таковой взрослого организма.

Таким образом, у человека в период новорожденности и раннем постнатальном онтогенезе, так же как и у незрелорождающихся животных, продолжается бурное образование как венозной, так и артериальной части сосудистого русла мозга. Первичная капиллярная сеть в этот период продолжает оставаться источником формирования новых артериальных и венозных сосудов поверхности полушарий головного мозга. Вместе с тем через первичную капиллярную сеть может осуществляться значительный сброс крови, притекающей к мозгу. Это следует учитывать при оценке уровня и регуляции кровоснабжения мозга у плодов и детей первых месяцев жизни. Одновременно наличие связей между артериями и венами через первичную капиллярную сеть является одним из важных условий формирования артериовенозных анастомозов, которые позднее сохраняются на уровне артериол и венул.

Сказанное свидетельствует о существовании значительных различий в структуре сосудистой системы мозга и механизмах, регулирующих кровоснабжение мозга, у детей, родившихся в срок, и у недоношенных детей. Эти различия обуславливают разную устойчивость сосудистой системы их мозга к тем перегрузкам, которые испытывает плод при рождении, особенно в условиях кислородной недостаточности.

Интенсивность мозгового кровообращения должна соответствовать метаболическим потребностям мозга. Это соответствие обеспечивается так называемой метаболической регуляцией. В этой главе будут рассмотрены реакции мозгового кровообращения на изменение содержания в крови  $O_2$  и  $CO_2$  как часть метаболической



регуляции, ответственной за адекватность кислородного снабжения мозга.

Эти реакции достаточно изучены у взрослых животных и человека. Реакция на изменение содержания кислорода носит пороговый характер: снижение  $PO_2$  крови до 40 мм рт. ст. не влечет за собой изменений мозгового кровотока (МК), но при дальнейшем

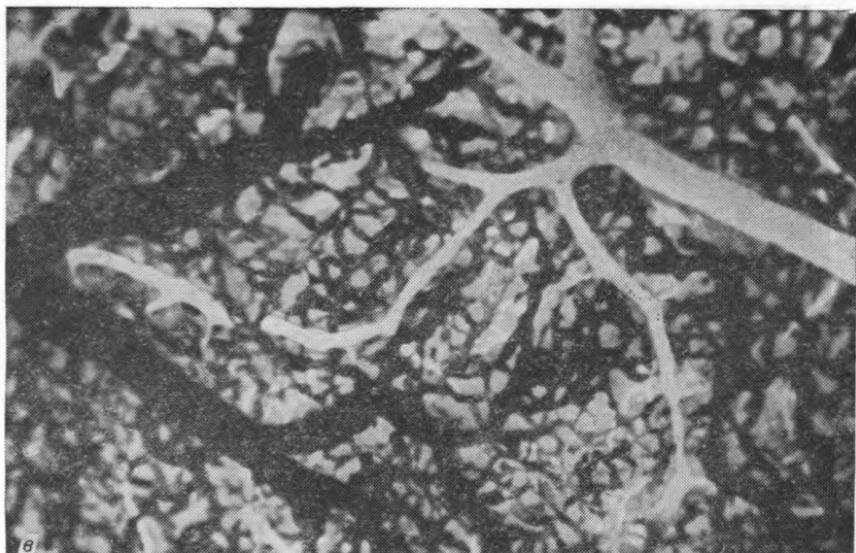


Рис. 11. Головной мозг новорожденного ребенка и новорожденной крысы. а — первичная капиллярная сеть головного мозга новорожденного ребенка. Пленочный препарат. Окраска по Маллори.  $\times 10 \times 7$ ; б — общий вид сосудистой системы поверхности больших полушарий головного мозга новорожденной крысы. Артерии — белые, вены — черные. Инъекционный препарат. Микропланар 100.  $\times 10,5$ ; в — верхне-геманная область мозга новорожденной крысы. ВМВ — ветвь 1-го порядка верхней мозговой вены. Инъекционный препарат.  $\times 105$ .

уменьшении  $PO_2$  МК резко возрастает (рис. 13). Реакция такого типа не может обеспечить тонкого приспособления МК к изменению уровня функционирования мозга; она носит скорее защитный характер, предохраняя мозг от повреждения при гипоксии. Совершенно иначе выглядит реакция на изменение  $PCO_2$  (см. рис. 13): любое его колебание вызывает соответственно увеличение или уменьшение МК, особенно выраженные в нормальных физиологических пределах (при  $PCO_2$  38,2—42,5 мм рт. ст.).

Основываясь на приведенных здесь данных об особенностях строения сосудистой системы мозга новорожденных, можно предположить существование значительной разницы в характере мозгового кровообращения у новорожденных и взрослых. Даже краткое рассмотрение имеющихся в литературе данных подтверждает это предположение. Однако, прежде чем перейти к изложению этого вопроса, необходимо заметить, что сведений, касающихся человека, к настоящему времени недостаточно для того, чтобы судить о состоянии мозгового кровообращения и его регуляции в период новорожденности. Эти данные будут рассмотрены в последующих главах; здесь же мы остановимся на результатах экспериментальных исследований, позволяющих более полно осветить проблему. Исследования мозгового кровообращения проводились на животных разных видов, при этом значительно отличающихся друг от друга по степени зрелости к моменту рождения, что обяза-

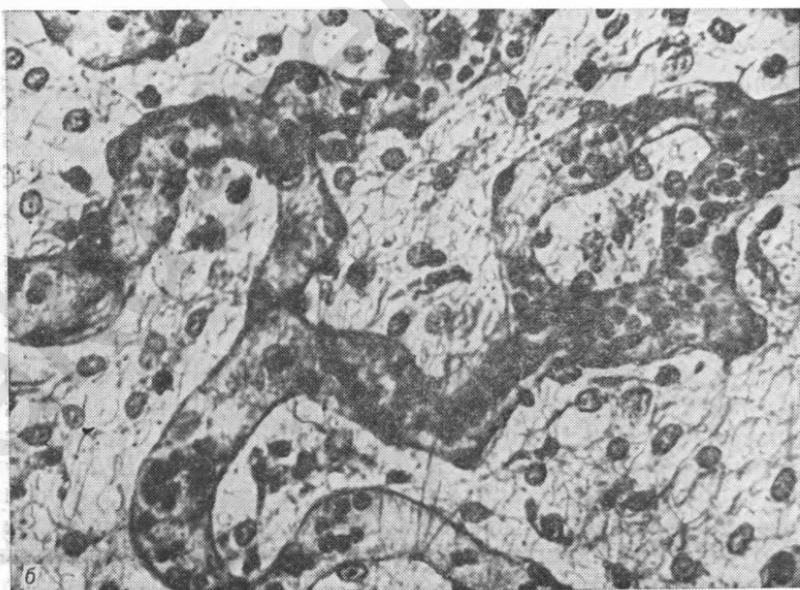
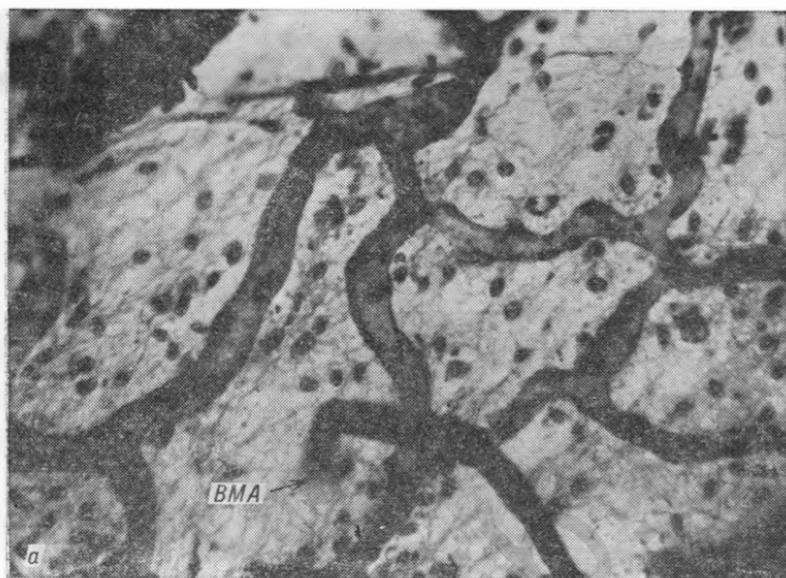


Рис. 12. Область прецентральной извилины мозга ребенка 3 мес.  
 а — артериальная часть первичной капиллярной сети. ВМА — внутримозговая артерия.  $\times 10\times 7$ ; б — венозная часть первичной капиллярной сети. Пленочный препарат. Окраска по Маллори.  $\times 10\times 7$ .

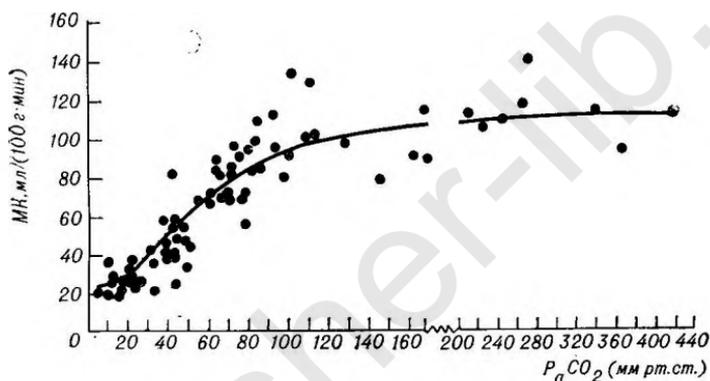
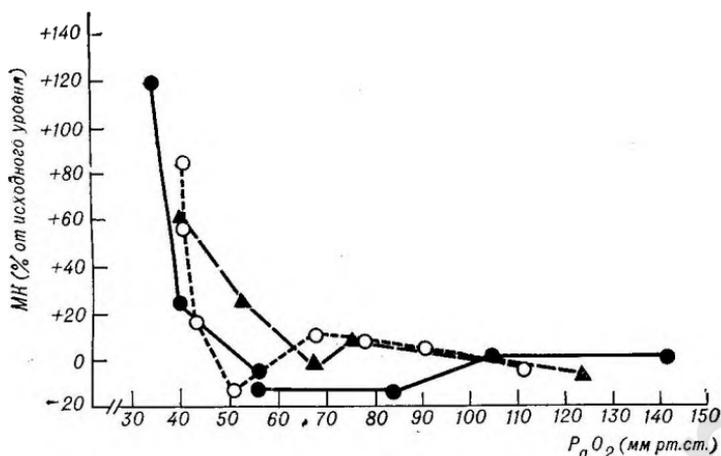


Рис. 13. Зависимость мозгового кровотока (МК) от напряжения кислорода ( $P_aO_2$ ) и углекислого газа ( $P_aCO_2$ ) в артериальной крови (по: M. J. Purves. *The Physiology of the Cerebral Circulation*, Cambridge, 1972).

тельно нужно учитывать при анализе полученных результатов применительно к человеку. Под степенью зрелости подразумевается уровень развития основных физиологических функций у новорожденного животного по сравнению со взрослым животным того же вида, т. е. уровень готовности к самостоятельному существованию. Животных, которые рассматриваются в этой статье, можно расположить в порядке снижения их зрелости при рождении следующим образом: овцы, обезьяны, собаки, крысы. Человек относится к незрелорождающимся видам и по уровню функциональной зрелости при рождении ряда систем, в частности ЦНС, близок к собаке ( доношенный ребенок ) или крысе ( недоношенный ребенок ).

Как показывает анализ литературных данных, МК у плода на ранних этапах онтогенеза ниже, чем у взрослых особей, затем он

МК ( $10^{-3}$  л/кг в 1 с), АД (мм рт. ст.), АД (мм рт. ст.), АД (мм рт. ст.) у ненаркотизированных новорожденных крыс и взрослых крыс, наркотизированных этанолом натрия (40 мг/кг) при дыхании различными газовыми смесями в течение 5 мин. В скобках приведены значения МК в мл/100 г в 1 мин

Газовая смесь	Новорожденные крысы			Взрослые крысы		
	АД	ΔКМ	МК	АД	ΔКМ	МК
Воздух	20,2 ± 4,1		3,2 ± 0,1 (19,0 ± 0,7)	90—100		10,7 ± 0,5 (63,0 ± 2,8)
40% O <sub>2</sub>	21,3 ± 4,8	-13,0 ± 2,2	3,4 ± 0,1 (18,4 ± 0,7)	90—100	-23,8 ± 3,4	13,2 ± 0,6 (77,7 ± 3,6)
6—10% O <sub>2</sub> в азоте	19,1 ± 4,1	+36,4 ± 0,8	2,8 ± 0,1 (16,7 ± 0,8)	80—90	+47,2 ± 9,2	12,1 ± 1,0 (70,9 ± 5,7)
6—10% O <sub>2</sub> + 4% CO <sub>2</sub> в азоте	—	+30,9 ± 3,5	3,5 ± 0,5 (20,7 ± 3,1)	—	+52,7 ± 4,3	14,5 ± 1,3 (85,3 ± 7,4)
11—15 CO <sub>2</sub> в воздухе	17,8 ± 4,8	0	3,5 ± 0,2 (20,4 ± 0,9)	100—130	+52,4 ± 5,2	27,5 ± 2,8 (161,6 ± 16,5)

увеличивается, достигая максимума, после чего несколько снижается до уровня, характерного для зрелого организма. Так же постепенно в онтогенезе формируются и реакции, обеспечивающие метаболическую регуляцию мозгового кровообращения. Существует параллелизм между увеличением кровоснабжения мозга и становлением метаболической регуляции.

Максимум МК приходится у разных видов животных на разные этапы развития и связан со степенью зрелости при рождении. Так, у овец МК в последней трети внутриутробного периода превышает уровень, характерный для взрослых животных [74, 152]. У собак наибольшая величина МК достигается в течение первого месяца постнатальной жизни, причем вначале в филогенетически более древних отделах мозга [132].

Характер реакции мозговых сосудов на CO<sub>2</sub> находится в тесной связи с появлением максимума на кривой зависимости МК от возраста. Так, у овец увеличение МК при гиперкапнии отмечается начиная со 105-го дня внутриутробного развития, тогда как у обезьян эта реакция даже после рождения сформирована не полностью. У плодов овцы в возрасте 120—145 дней МК в подкорковых структурах выше, чем в коре больших полушарий, и более сильно меняется при гиперкапнии [60].

У овец гипоксия вызывает увеличение АД, ударного и минутного объемов и МК в 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—2 раза уже у плодов последней трети внутриутробного развития [74, 152]. У обезьян полный набор компенсаторных механизмов, препятствующих повреждению мозга при гипоксии и после рождения, еще не сформирован. Снижение PO<sub>2</sub> ведет

Таблица 2

Увеличение КМ (ΔКМ, %) при дыхании смесями с повышенным содержанием CO<sub>2</sub> у крыс разного возраста

Возраст (дни)	Число животных	CO <sub>2</sub> , %	ΔКМ, %
1—3	18	4	0
1—3	39	11—20	У 34 крысят — 0, у 5 — 1,1±0,6
10	6	12—20	3,85±1,33
20	13	4	1,9±0,09
20	13	20	4,5±0,23
30	19	4	4,3±0,18
30	19	20	8,6±0,17
Взрослые	15	11—15	52,4±5,2

у них к уменьшению минутного объема, поэтому МК не возрастает, несмотря на увеличение доли крови, направляемой к мозгу [55].

Мы исследовали закономерности становления метаболической регуляции мозгового кровообращения в ранние сроки постнатального развития у крыс. Одновременно определяли МК по скорости насыщения ткани мозга водородом, АД по разработанной нами методике и изменения кровенаполнения мозга (КМ), возникающие при дыхании гипероксической, гипоксической и гиперкапнической газовыми смесями, методом фотоплетизмографии [21, 22, 23].

Из приведенных в табл. 1 результатов видно, что у новорожденных и взрослых наркотизированных крыс МК и АД при гипероксии и гипоксии не менялись ( $P > 0,1$ ), но КМ значительно уменьшалось в первом случае и возрастало во втором. Гиперкапния, вызывавшая существенные изменения КМ и МК у взрослых животных, не оказывала влияния на мозговое кровообращение новорожденных.

Для установления времени появления этой реакции мы провели опыты на животных разного возраста без введения электрода, чтобы исключить возможность нарушения реактивности мозговых сосудов. Результаты представлены в табл. 2, из которой видно, что реакция на гиперкапнию у новорожденных животных еще не сформирована; она постепенно развивается по мере созревания ЦНС.

Интересно отметить, что у ненаркотизированных взрослых крыс (на искусственном дыхании) после введения миорелаксина ингаляция гипоксической смеси вызвала двукратное увеличение МК: от  $23,2 \pm 6 \times 10^{-3}$  до  $45,9 \pm 4,3 \times 10^{-3}$  л/кг в 1 с (от  $136,6 \pm 15,4$  до  $269,9 \pm 25,3$  мл/100 в 1 мин). Введение животным в ходе опыта этиминала натрия (40 мг/кг) приводило к снижению МК при нормоксии до  $10,1 \pm 1,0 \times 10^{-3}$  л/кг в 1 с ( $59,6 \pm 6,4$  мл/100 г в 1 мин) и потере реакции на гипоксию [МК  $11,3 \pm 1,4 \times 10^{-3}$  л/кг в 1 с ( $66,2 \pm 8,3$  мл/100 г в 1 мин) ( $P > 0,01$ )].

Несовпадение изменений МК и КМ связано с тем, что методом фотоплетизмографии регистрируются в основном колебания оптической плотности, вызванные изменениями содержания крови в венозной и капиллярной частях сосудистого русла. В то же время основным регулятором сопротивления сосудов и, следовательно, МК являются артериолы [35]. Видимо, артериолы новорожденных крыс являются еще недостаточно зрелыми, чтобы осуществлять регуляцию МК, что подтверждается и морфологическими данными.

Разнонаправленность изменений КМ и МК при гипероксии и гипоксии наводит на мысль о наличии двух уровней, двух возможных механизмов регуляции кровоснабжения мозга. С одной стороны, это регуляция МК, т. е. количества крови, протекающей через единицу массы мозга в единицу времени. С другой стороны, это регуляция суммарной величины просвета сосудов, т. е. их диффузионной поверхности. Приведенные результаты показывают, что эти механизмы не всегда действуют параллельно и могут быть разобщены (например, наркозом). Снижение доставки кислорода кровью у новорожденных крыс компенсируется только за счет улучшения условий диффузии — увеличения поверхности сосудов. Наркоз подавляет у взрослых крыс способность отвечать на гипоксию увеличением МК, не затрагивая способности к расширению сосудов. Поэтому можно считать, что последний механизм является филогенетически более древним, он раньше появляется в онтогенезе и может быть обусловлен прямым влиянием гипоксии на сосуды мозга.

Таким образом, метаболическая регуляция мозгового кровообращения созревает в онтогенезе постепенно и к моменту рождения у незрелорождающихся видов бывает далеко не полностью сформирована. Реакция на изменение  $PO_2$ , представляющаяся более примитивной, формируется раньше, чем более тонкая приспособительная реакция на изменение  $PCO_2$ . Отсутствие реакции мозгового кровообращения на гиперкапнию и не полностью сформированная реакция на гипоксию обуславливают меньшую защищенность мозга незрелого организма при асфиксии.

Факты, полученные при обследовании у недоношенных детей [18], свидетельствуют о том, что реакции мозгового кровообращения у них аналогичны описанным здесь для новорожденных крыс. Все сказанное должно привлечь внимание перинатолога к состояниям, угрожающим асфиксией, поскольку в мозге плода и новорожденного ребенка практически отсутствуют механизмы, предохраняющие его от повреждения при асфиксии.

## 2. Регуляция кровообращения плода в последнем триместре беременности

А. Спимес (Финляндия)

Понимание механизмов, которые контролируют кровообращение плода, позволяет осуществлять постоянное клиническое наблюдение за состоянием плода как до, так и во время родов. Разработка электронных и биохимических методов контроля привела к огромному снижению перинатальной смертности и заболеваемости среди новорожденных, особенно родившихся у женщин группы высокого риска.

Сведения о физиологических функциях плода получены в основном на экспериментальных моделях. Однако при использовании таких моделей неизбежно возникают проблемы, связанные с межвидовыми различиями, что может ограничивать возможности приложения полученных данных к человеку до их верификации в клинических исследованиях. Однако в результате разработки новейших методов исследования оказалось возможным прямое измерение параметров сердечно-сосудистой системы во внутриутробном периоде также и у человека. В данной главе мы рассмотрим существующие данные о факторах, которые могут иметь значение для контроля кровообращения плода в последнем триместре беременности.

Основополагающая в плане изучения кровообращения плода работа Barcroft и Dawes (1968) выполнена в условиях острого опыта на наркотизированных животных. Rudolph и Neumann [198], используя меченные радиоактивными изотопами микросферы, показали, какие поразительные изменения в функции сердечно-сосудистой системы возникают у плодов овцы вследствие острой экстериоризации. Эти меченые частицы при введении в сосудистое русло распределяются по органам плода пропорционально сердечному выбросу. Позднее и другие группы, изучающие физиологию плода, адаптировали этот метод, используя хронически имплантированные катетеры и электронные мониторы [61, 233, 77, 48]. По нашему мнению, результаты острых опытов (вскоре после введения катетеров) могут иметь лишь ограниченное значение из-за большого числа артефактов, большинство которых устраняется в условиях хронического опыта (проведенного спустя несколько дней или недель после операции).

Различные фармакологические агенты и выделение нейромедиаторов в сердце плода человека можно исследовать *in vitro* [97]. Были сделаны попытки провести комбинированные исследования пупочных сосудов *in vitro* вместе с измерением пупочного крово-

тока *in vivo* [151]. Несколько лет назад для измерения кровотока по аорте и сосудам пуповины плода человека был применен ультразвуковой метод, основанный на эффекте Доплера [81]. Проведено также измерение материнской части плацентарного кровотока полуколичественным методом [126]. Для этого использован метод выведения от  $^{133}\text{Xe}$  при очень низком уровне радиоактивности (менее 1 мрад). С развитием ультразвукового скеннирования в реальном масштабе времени с высокой разрешающей способностью и системой регистрации появилась возможность изучить также геометрические и функциональные характеристики сердца плода человека и новорожденного ребенка [245]. Используемые ранее в экспериментах на животных расчеты интервалов времени между сокращениями сердца плода наряду с ЭКГ и записью артериального давления (АД) применяются теперь при исследованиях человека с помощью ЭКГ и ультразвукового доплеровского метода. До появления этих разработанных в последнее время методов регистрация частоты сердечных сокращений (ЧСС) была единственным доступным способом исследования кровообращения плода человека. Этот метод в клинических условиях и в настоящее время остается ведущим.

Эффективный контроль кровообращения зависит от вставания нервов в сердце и стенку сосудов, способности к высвобождению активных нейромедиаторов, развития эффекторных органов и рецепторных участков в органах. В обширном обзоре [97], посвященном становлению нервного контроля кровообращения, рассматриваются различия между животными и человеком. Обычно по мере увеличения срока внутриутробного развития у плода повышается АД и снижается частота пульса, но у плодов овцы это происходит только после 100-го дня внутриутробного развития (длительность беременности 145 дней), а у плода человека — после 15-й недели внутриутробного развития (длительность беременности 40 нед), что указывает на значительную межвидовую разницу в развитии [61].

Развитие симпатической иннервации сердца обычно наблюдается позднее у тех видов, плоды которых рождаются незрелыми. У плодов овцы к 75-му дню внутриутробного развития симпатические нервы отсутствуют, хотя в этот период большое количество допаминсодержащих клеток рассеяно по миокарду. Высвобождение норадреналина до развития прямого нервного контроля может наблюдаться и у плодов человека после 15-й недели беременности [97]. Развитие адренергических и холинергических рецепторов начинается уже на ранних сроках внутриутробного периода. Whittsett и соавт. [238] разделяют регуляцию бета-адренергических рецепторов на гомологичную (например, влияние изменения уровня катехоламинов) и гетерологичную (гормон щитовидной железы меняет чувствительность бета-рецепторов к катехоламинам; число бета-рецепторов в миокарде взрослых крыс с гипотиреозом понижено). В постнатальном периоде наблюдается уменьшение числа бета-рецепторов в миокарде собак и крыс. Число  $\alpha_1$ -рецепторов в

миокарде крыс увеличивается к 15-му дню жизни. В реакции миокарда на катехоламины участвуют преимущественно бета-адренергические механизмы, но при определенных условиях могут играть роль и альфа-адренергические механизмы. У поросят наблюдалась гиперчувствительность к норадреналину; у плодов овцы перед рождением было обнаружено снижение плотности альфа-рецепторов; у взрослых животных эти рецепторы отсутствовали. Подобная картина отличается от того, что наблюдается у крыс и мышей, у которых время появления альфа-рецепторов коррелирует с развитием симпатической иннервации. У ягнят развитие симпатической иннервации также продолжается после рождения.

У крыс число  $\beta_1$ -рецепторов в центральной нервной системе увеличивается между 10-м и 21-м днями постнатального развития [238]. Плотность  $\alpha_2$ -рецепторов снижается после 2—3 нед жизни, вероятно, вследствие увеличения содержания норадреналина в мозге. После стимуляции центральных альфа-рецепторов в коре мозга крысы и человека происходит высвобождение адренокортикотропного гормона и серотонина, являющихся вазоактивными веществами. Другая органный реакция на стимуляцию альфа-адренорецепторов заключается в секреции ренина почками.

У плодов овцы внутривенное введение изопроterenола вызывает значительное увеличение ЧСС и расширение коронарных сосудов уже в первой половине периода внутриутробного развития [53]. А внутривенное введение метоксамина—антагониста альфа-адренергических веществ—вызывает у плода увеличение АД и констрикцию почечных и периферических сосудов в первой половине периода внутриутробного развития, а также констрикцию легочных артерий на 75—90-й день внутриутробного развития [200]. Реакция на ацетилхолин—медиатор парасимпатической нервной системы—наблюдалась у 80—85-дневных плодов овцы, причем с увеличением срока внутриутробного развития она не возрастала [229]. С другой стороны, некоторые авторы обнаружили увеличение реакции на атропин к концу периода внутриутробного развития плодов овцы, хотя ответ на бета-адреноблокаторы у них был снижен перед рождением [234]. Таким образом, равновесие между симпатическими и парасимпатическими компонентами может варьировать в разные возрастные периоды.

У плодов человека реакция на введение матери атропина обнаруживается уже на 20-й неделе внутриутробного развития, возможно, начиная с 15-й недели [61]. Реакция сердца плода человека на ацетилхолин также существует до того, как блуждающий нерв достигнет миокарда. Кроме того, есть сведения, что парасимпатическая иннервация сердца плода человека развивается раньше симпатической [97]. Очевидно, что у животных многих видов адренергическая активность до рождения выше, чем холинергическая. У плодов овцы на ранних сроках развития в ответ на введение тирамина отмечается тахикардия, тогда как у плодов перед рождением и новорожденных ягнят возникает брадикардия, что можно объяснить возрастной разницей концентрации эндогенных катехо-

ламинов в миокарде. Однако многие различия в реакции у разных видов животных могут быть результатом различий в проведении опыта или в применении разного наркоза.

У плодов могут также действовать рефлексы сердечно-сосудистой системы. Барорецепторный рефлекс уже имеется у плодов овцы в возрасте, составляющем 0,6 периода внутриутробного развития; он возрастает сразу же после рождения, достигая максимума у взрослых животных [77]. Эти исследования проводились при увеличении АД с помощью раздувания баллона или введения фенилэфрина или метоксамина в кровеносное русло плода. В хронических опытах на плодах овцы с катетером, введенным в сосуды пуповины, стимуляция хеморецепторов введением цианида всегда вызывала брадикардию, так же как и стимуляция барорецепторов в условиях гипоксии плода, достигнутой с помощью уменьшения маточного кровотока [123]. После рождения в ответ на гипоксию всегда развивается тахикардия и повышение АД. Денервация каротидных и аортальных хемо- и барорецепторов у плодов овцы ведет к появлению резких колебаний АД. Это исследование показывает, что даже в нормальных условиях во внутриутробном периоде действуют и барорефлексы, и хеморефлексы.

На деятельность сердечно-сосудистой системы взрослых особей оказывает влияние активность коры головного мозга, гипоталамуса и продолговатого мозга. Доказательства того, что центральная нервная система может регулировать кровообращение плода, ограничены. Имеется небольшое число исследований в этом направлении, выполненных на ненаркотизированных животных. Это важно, поскольку наркоз значительно меняет деятельность центральной нервной системы.

Электрическая стимуляция гипоталамуса у плодов овцы в третьей четверти периода внутриутробного развития вызывает увеличение АД и ЧСС. Эти изменения предупреждаются введением соответственно альфа- и бета-адреноблокаторов. Введение лидокаина плодам овцы в поздние сроки внутриутробного развития приводит к значительному росту АД в сочетании со вспышками нерегулярной высокоамплитудной электрической активности коры головного мозга. На более ранних сроках развития лидокаин такого действия не оказывает. Этот эффект блокируется введением барбитуратов и вызван, вероятно, судорожными приступами.

У плодов овцы могут наблюдаться нерегулярные частые дыхательные движения одновременно с быстрыми движениями глаз в быстрой низкоамплитудной электроэнцефалографической активностью. Во время таких эпизодов отмечается ряд спонтанных изменений ЧСС и АД. Больше всего артериальное давление и сердечные сокращения увеличиваются при очень сильных изменениях давления в трахее [200]. Эти дыхательные движения сопровождаются судорогами, возникающими в фазу быстрых движений глаз (рис. 14); они были выявлены с помощью ультразвукового метода у плода овцы 130-го дня внутриутробного развития. Колебания ЧСС и частоты дыхательных движений (ЧДД) также значительно

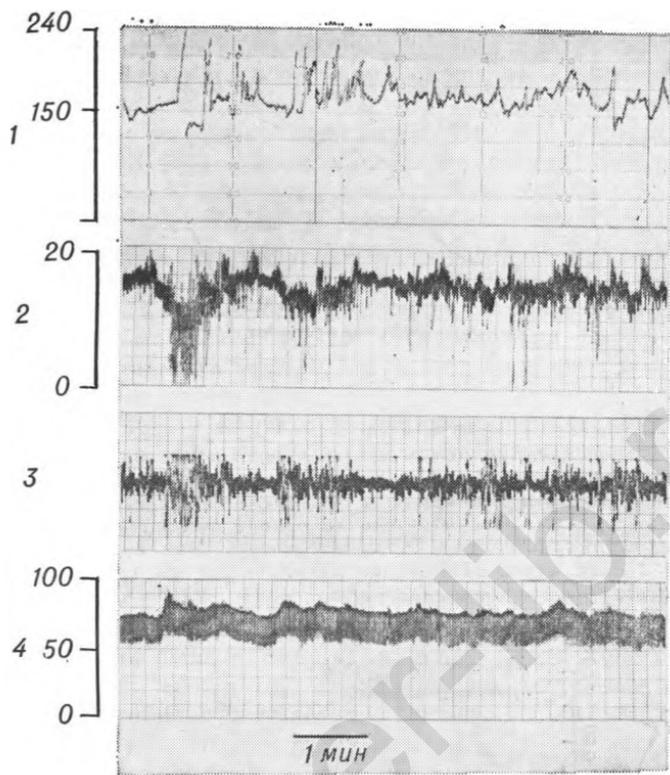


Рис. 14. Записки физиологических параметров плода овцы 130-го дня внутриутробного развития в фазу быстрых движений глаз.

1 — частота сердечных сокращений (уд/мин); 2 — давление в трахее (мм рт. ст.); 3 — быстрые движения глаз, записанные с помощью серебряных электродов, помещенных под верхним веком; 4 — артериальное давление плода (мм рт. ст.), из которого еще не вычтено давление в амниотической области. Обратите внимание на выраженное увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления во время движения глаз.

увеличиваются в фазу быстрых движений глаз и у плодов овцы, и у новорожденных ягнят. При анализе частотного спектра установлено, что ЧСС и ЧДД могут иметь одновременные довольно медленные циклические колебания (рис. 15, 16). Эти флюктуации отличаются от высокочастотных колебаний, вызванных дыханием. Это может свидетельствовать об общем центральном происхождении систем, контролирующей частоту дыхания и частоту сердечных сокращений у плодов овцы.

Показано, что вариабельность частоты сердечных сокращений «от удара к удару» снижена у плодов человека с апэнцефалией, а также у новорожденных детей с повреждениями мозга [133]. Повреждение коры больших полушарий при сохранении нижележащих отделов мозга, вызванное путем перевязки обеих сонных артерий плодов овцы, приводило к снижению тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы плода; это показыва-

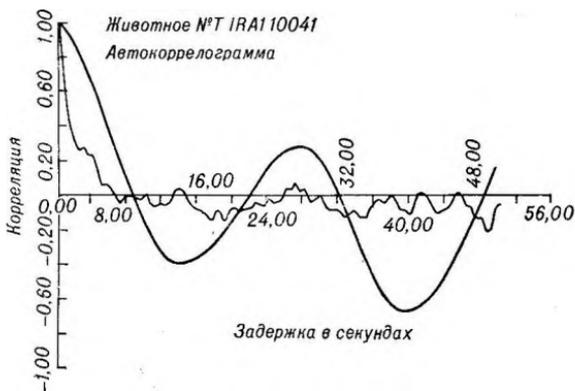


Рис. 15. Циклические изменения частоты сердечных сокращений. Автокоррелограмма, рассчитанная на основе 512 последовательных сокращений (жирная синусоидальная кривая), и одновременно зарегистрированные дыхательные интервалы, рассчитанные на основе изменения давления в трахее (тонкая линия, имеющая 2 разных циклических компонента). Плод в возрасте 132 дней через 11 дней после операции, во время которой были введены катетеры в сосуды и электроды.

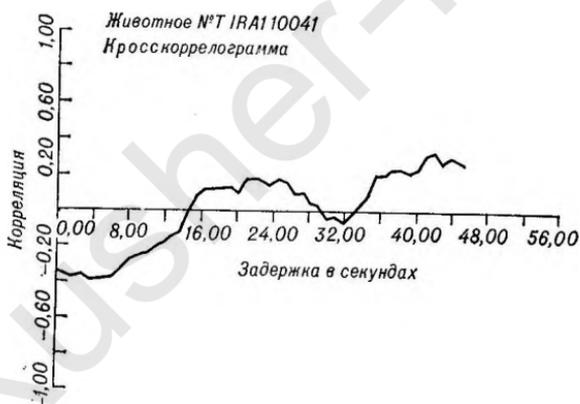


Рис. 16. Синхронизация частоты сердечных сокращений и частоты дыхания. Кросскоррелограмма одновременно зарегистрированных интервалов между сердечными сокращениями и между выдохами в том же эксперименте, что и на рис. 15. Обратите внимание на выраженную синхронизацию частоты сердечных сокращений и дыхания, хотя оба параметра имеют также и независимые циклические изменения.

ет, что кора больших полушарий может модулировать деятельность вегетативной нервной системы.

Сердечный выброс плода следует рассматривать как суммарный выброс обоих желудочков. Он был измерен у плодов овцы несколькими методами. Наиболее точные измерения выполнены путем введения меченных радиоактивными изотопами микросфер

и с помощью электромагнитных флоуметров, помещенных вокруг магистральных сосудов [200]. Выброс правого желудочка постепенно увеличивается по мере созревания плода; то же происходит и с ударным объемом, поскольку частота сердечных сокращений плода к моменту рождения снижается. Недавно появились сообщения об аналогичных закономерностях у плода человека. Отмечено трехкратное увеличение объема левого желудочка, ударного объема и сердечного выброса на протяжении последнего триместра беременности [245]. После рождения наблюдалось дальнейшее усиление функции левого желудочка и уменьшение диаметра правого желудочка (который был измерен с помощью ультразвука). Эти наблюдения показывают, что хотя миокард плода работает почти на максимальном уровне, он может быть еще более стимулирован после рождения.

Увеличение ЧСС у плода с помощью электрического водителя ритма, наложенного на левое предсердие, вызывало увеличение выброса правого желудочка, тогда как стимуляция блуждающего нерва вела к брадикардии и уменьшению сердечного выброса у плодов овцы после 105-го дня внутриутробного развития [200]. Эти факты указывают на то, что сердечный выброс у плода регулируется изменениями ЧСС. При внутривенном введении изопроterenола или бета-адреноблокаторов на фоне наложения водителя ритма на предсердие было обнаружено, что у плода может увеличиваться ударный объем и, следовательно, сердечный выброс, несмотря на стабильную частоту пульса, заданную водителем ритма.

Ранее было показано, что изопроterenол и ритодрин (стимуляторы  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов соответственно) стимулируют сердечный ритм и кровоток в миокарде и надпочечниках плода [53]. При этом кровоток в плаценте и мозговой ткани поддерживается на прежнем уровне. Ритодрин и другие стимуляторы бета-адренорецепторов широко используются в акушерской практике для предупреждения преждевременных родов. Никакого повреждающего действия ритодрина на кровообращение и метаболизм плодов овцы при введении матери или непосредственно плоду не отмечено (табл. 3). Эти наблюдения показывают, во-первых, что реакция плода в ответ на гипоксию частично опосредована через стимуляцию системы бета-адренорецепторов и, во-вторых, что применение стимуляторов бета-адренорецепторов для воздействия на сокращения матки безопасно для плода.

Во внутриутробном периоде в легких газообмена не происходит, и они получают только 7% сердечного выброса у плодов овцы [198] или 11% у плодов обезьяны [55]. Таким образом, кровообращение в легких плода играет менее важную роль, чем плацентарное кровообращение, на которое падает около 40% сердечного выброса у плодов овцы и обезьяны. В контроле системного и легочного кровообращения участвует также система простагландинов, которая играет важную роль в расширении легочных сосудов при начале дыхания после рождения. Простагландины имеют также

Таблица 3

**Сердечный выброс, кровоток и распределение сердечного выброса по органам до и во время введения ритодрина 6 плодам овцы (в течение 29 мин со скоростью 1,2 мкг/кг в 1 мин). Средние значения  $\pm$  ошибка среднего**

	Контроль	Введение ритодрина
Ударный объем (мл)	3,00 $\pm$ 17	2,43 $\pm$ 0,32 *
Сердечный выброс (мл/кг в 1 мин)	472 $\pm$ 23	489 $\pm$ 40
Пупочный кровоток (мл/кг в 1 мин)	174 $\pm$ 9	156 $\pm$ 15
Системный кровоток в теле плода (мл/кг в 1 мин)	298 $\pm$ 17	333 $\pm$ 31
Кровоток в органах (мл/100 г в 1 мин):		
сердце	158 $\pm$ 22	218 $\pm$ 11
легкие	157 $\pm$ 42	256 $\pm$ 55
мозг	118 $\pm$ 9	105 $\pm$ 14
кишечник	49 $\pm$ 4	49 $\pm$ 3
селезенка	450 $\pm$ 123	323 $\pm$ 75
почки	223 $\pm$ 12	190 $\pm$ 25
надпочечники	443 $\pm$ 188	702 $\pm$ 365 *
кожа	18 $\pm$ 3	19 $\pm$ 2
скелет	24 $\pm$ 3	23 $\pm$ 4
бурая жировая ткань (пробы)	52 $\pm$ 21	76 $\pm$ 28
мышцы (пробы)	16 $\pm$ 6	22 $\pm$ 6
Процентное распределение сердечного выброса к следующим органам:		
сердцу	2,5 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,2
легким	8,8 $\pm$ 1,8	15,6 $\pm$ 3,6
мозгу	4,1 $\pm$ 0,6	3,2 $\pm$ 0,3
плаценте	36,9 $\pm$ 1,3	32,5 $\pm$ 2,2 **
кишечнику	4,4 $\pm$ 0,7	4,5 $\pm$ 0,6
селезенке	1,3 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,3
почкам	3,7 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 0,3 *
надпочечникам	0,12 $\pm$ 0,04	0,21 $\pm$ 0,08
коже	7,2 $\pm$ 0,9	7,5 $\pm$ 0,7
скелету	28,4 $\pm$ 1,9	26,0 $\pm$ 1,6

\* P &lt; 0,05.

\*\* P &lt; 0,01.

важное значение для поддержания во внутриутробном периоде артериального протока открытым; его сужение (например, под действием ацетилсалициловой кислоты или других ингибирующих простагландины лекарственных препаратов) может приводить к развитию у новорожденного синдрома легочной гипертензии [145]. Эти данные могут иметь определенное значение для клинической практики.

Сосуды плаценты обладают низким сопротивлением, и кровоток в ней регулируется главным образом пассивно путем изменения системного и легочного кровообращения. Однако было установлено, что простагландины вызывают констрикцию сосудов пупови-

шы, участвуя в закрытии их после рождения. Было показано, что содержание простаглицлинов, являющихся вазодилататорами, связано с величиной пупочного кровотока, измеренного ультразвуковым методом перед рождением. Содержание простаглицлинов оценивали по скорости продукции их метаболитов сосудами пуповины *in vitro* [151]. Следовательно, простаглицлины могут играть определенную роль в регуляции пупочного кровотока.

Несмотря на различия в условиях проведения исследований, установлено значительное сходство в распределении сердечного выброса у разных видов, а также при хроническом и остром опыте, например, у плодов овцы и обезьяны или у плодов человека при прерывании беременности по медицинским показаниям [55, 198, 201]. Основное межвидовое различие заключалось в том, что мозг приматов получал в 3 раза большее количество крови по сравнению с мозгом жвачных животных. Это указывает на более раннее и более прогрессивное развитие мозга у приматов.

**Гипоксия.** Острую гипоксемию у плодов овцы вызывали путем принудительного вдыхания матерью газовых смесей с низким содержанием кислорода [74]. При этом у одних плодов возникала только гипоксемия, тогда как у других — гипоксемия в сочетании с ацидозом. Во всех случаях отмечена стойкая реакция в виде брадикардии и увеличения АД; сердечный выброс поддерживался на постоянном уровне. Наблюдалась выраженная констрикция периферических и легочных сосудов, увеличение кровотока в миокарде, надпочечниках и мозге при сохранении постоянного плацентарного кровотока. Реакция на гипоксию и ацидемию у плодов овцы опосредована, вероятно, через рефлексy с хеморецепторов. Этот вывод основан на снижении ЧСС при умеренной гипоксии, которое можно было предупредить введением плоду атропина.

При продолжительной гипоксии (до 90 мин) сердечный выброс плодов овцы оставался неизменным, а доля его, направляемая к мозгу, удваивалась [48]. Также удваивался истинный кровоток в различных частях мозга, причем кровоснабжение ствола было наибольшим. Однако при гиповолемической гипотонии у плодов овцы авторегуляция мозгового кровотока была выражена слабее: за снижением сердечного выброса следовало падение кровотока во всех органах, кроме мозга, где кровоток уменьшался лишь на 9%, т. е. незначительно по сравнению с падением его на 30—50% в других органах [227]. Таким образом, гипоксемия и ацидоз представляются более сильными стимулами, вызывающими рефлекторную вазоконстрикцию и перераспределение сердечного выброса, чем уменьшение объема циркулирующей крови на 20%. Это позволяет предположить, что главными афферентными звеньями рефлексов, регулирующих кровобращение плода, являются хеморецепторы, а не барорецепторы.

В организме адекватное кровоснабжение жизненно важных органов может поддерживаться путем перераспределения сердечного выброса. Во всяком случае плоды жвачных животных чувствительны к значительным колебаниям артериального давления,

особенно к гипотонии, при которой может наблюдаться уменьшение мозгового кровотока.

Имеются сообщения о том, что сходные изменения кровообращения при гипоксемии наблюдаются и у плодов приматов [55]. Однако это исследование было выполнено в остром опыте на плодах обезьяны под легким наркозом, что могло повлиять на результаты. Так, сердечный выброс в условиях гипоксии не оставался постоянным и, как следствие этого, мозговой кровоток не увеличивался. Это показывает, что у плодов приматов может отсутствовать способность к саморегуляции мозгового кровотока в условиях гипоксии.

Хроническая гипоксемия у плодов овцы с задержкой внутриутробного развития также приводит к перераспределению сердечного выброса в пользу миокарда, мозга и надпочечников. Истинный кровоток также остается постоянным. При этом повышается реакция на введение блокаторов парасимпатической и бета-адренергической симпатической систем, что указывает на повышение уровня возбуждения вегетативной нервной системы [148].

Зависимость контроля частоты сердечных сокращений со стороны вегетативной нервной системы от возраста в условиях гипоксии была продемонстрирована у плодов овцы и новорожденных ягнят Walker и соавт. [233]. Начиная со 120-го дня внутриутробного развития и до рождения у плодов овцы в условиях гипоксии отмечалась брадикардия, отражавшая доминирующее влияние парасимпатической нервной системы, а в возрасте до 120 дней имела активация и парасимпатической, и симпатической систем, так что изменений сердечного ритма не наблюдалось. У новорожденных ягнят в ответ на гипоксию возникала тахикардия.

Экспериментальный стресс, вызванный дробным кровопусканием, приводит к перераспределению сердечного выброса в пользу наиболее жизненно важных органов, таких, как миокард, мозг и надпочечники, т. е. тех же органов, которые были защищены при гипоксии. Даже небольшое уменьшение объема циркулирующей крови плода, как и гипоксемия, способно увеличить активность ренина и концентрацию ангиотензина II в крови плода. Одновременно активируется высвобождение вазопрессина. Внутривенное введение вазопрессина плодам овцы может приводить к снижению ЧСС и уменьшению сердечного выброса; АД при этом увеличивается. Такие изменения до некоторой степени схожи с наблюдаемыми при гипоксемии и кровопускании. Это позволяет предположить, что многие из этих изменений могут быть связаны с секрецией вазопрессина или ангиотензина II. Следовательно, в основе многих реакций на стресс может лежать нейрогуморальный или гормональный механизм.

Сокращения матки во время родов могут вызывать снижение маточного и плацентарного кровотока. У плодов возникает гипоксемия и позднее может наблюдаться замедление ЧСС (см. главу 5). Картину поздних замедлений ЧСС у плода овцы вызывали путем снижения у матери кровотока по аорте и, следовательно, в сосудах

матки [123]. При нормоксемии снижение маточного кровотока приводило к развитию у плода овцы брадикардии, которая была опосредована через хеморецепторы и устранялась введением атропина. При хронической гипоксемии отмечены поздние замедления ЧСС в ответ на снижение плацентарного кровотока. Было показано, что эта реакция состоит из трех компонентов: во-первых, ранняя брадикардия вследствие возбуждения хеморецепторов; во-вторых, брадикардия, обусловленная возбуждением барорецепторов, — более медленная и с более поздним восстановлением; в-третьих, нерелефторная брадикардия, вызванная угнетением деятельности миокарда. Аналогичных исследований, проведенных на плодах приматов в условиях хронического опыта, не существует, и поэтому мы не знаем, действуют ли у плода человека те же механизмы развития позднего замедления частоты сердечных сокращений.

В последнее время стало очевидным, что у плодов животных и человека в норме существуют значительные вариации кровообращения и метаболизма, а также суточных ритмов ЭЭГ и внешнего дыхания [72]. Это следует принять во внимание при мониторинге наблюдении за плодом человека. Экспериментальные исследования кровообращения плода важно проводить, избегая нарушений, которые могут изменить нормальное развитие и поведение плода *in utero*. Измеряемые параметры следует соотносить, если это возможно, с другими физиологическими данными, полученными в то же время. Кроме того, значительные отклонения могут быть вызваны разницей возраста и степени зрелости различных видов использованных животных. Однако следует подчеркнуть, что в нашем понимании как нормальной физиологии, так и патофизиологии плода экспериментальные исследования сыграли неоценимую роль. Некоторые результаты могут быть непосредственно перенесены в клиническую практику.

Например, применение во время беременности ацетилсалициловой кислоты и подобных ему лекарственных препаратов может привести к развитию синдрома легочной гипертензии у новорожденного [145]. Применение бета-адреноблокаторов для лечения гипертонии матери во время беременности может повлиять на способность организма плода отвечать на стресс увеличением сердечного выброса за счет увеличения частоты сердечных сокращений, поскольку он не может существенно увеличивать ударный объем [200]. С другой стороны, лекарственные препараты, стимулирующие бета-адренергическую систему и широко применяемые для профилактики преждевременных родов и лечения астмы у матери, мало влияют на кровообращение плода и не вредны для него. Знание того факта, что при стимуляции бета-адренергических рецепторов тахикардия является нормальной реакцией плода, может оказать помощь при дифференциальной диагностике гипоксемии.

Реакции плода на различные типы стресса могут быть различными в зависимости от использованного вида животных. Разрабо-

танный недавно новый неинвазивный метод на основе использования ультразвука позволил проводить постоянную регистрацию ЧСС плода человека и прямое измерение кровотока по аорте или сосудам пуповины [81]. Было установлено, что пупочный кровоток повышен у плодов с анемией вследствие резус-иммунизации матери и снижен в случаях плацентарной недостаточности.

Таким образом, в ближайшем будущем в условиях клиники можно будет проводить слежение не только за ЧСС плода, но и за многими реакциями на различные повреждающие воздействия наряду с прямой оценкой кровотока в магистральных сосудах и оценкой деятельности миокарда. Это углубит наши знания о физиологии сердечно-сосудистой системы и ее регуляции у плода человека.

akusher-lib.ru

### 3. Клиническое выявление гипоксии плода

К. Терамо (Финляндия)

Около  $\frac{2}{3}$  женщин, дети которых умирают в перинатальном периоде либо страдают от асфиксии при рождении или заболеваний в периоде поворожденности, можно выявить заранее во время беременности [120]. Такие женщины с высоким риском составляют  $\frac{1}{3}$  от общего числа беременных. Ранняя регистрация и регулярные посещения врача во время беременности, обычно в женской консультации, имеют важнейшее значение для выявления беременных с высоким риском.

Основой для выявления беременной с высоким риском служит подробная история болезни, включающая социальные, медицинские и акушерские данные, а также клинические признаки и симптомы. В табл. 4 приведены основные факторы риска, обнаружи-

Таблица 4

**Беременные с факторами риска, обнаруживаемыми врачом или полученными из истории болезни во время первого посещения женской консультации при больнице, обслуживающей центральную часть Финляндии. Число диагнозов составляет от 1 до 5 у одной женщины [188]**

Общее число беременных	1695
Беременные с высоким риском	480
Кесарево сечение в анамнезе	60
Преждевременные роды (рождение ребенка с массой тела менее 2500 г) в анамнезе	46
Рождение ребенка с врожденным заболеванием (пороки развития — 20, неврологические дефекты — 3, разное — 12) в анамнезе	35
Рождение мертвого ребенка	17
Хронические заболевания	63
Хронические инфекции мочевыводящих путей	34
Сахарный диабет	10
Наличие сахарного диабета в семье	185
Патологические изменения толерантности к глюкозе	21
Гипертония	66
Маточное кровотечение в ранние сроки беременности	113
Первые роды в возрасте старше 35 лет	9

ваемые во время первого посещения женской консультации среди населения Финляндии. Возможности распознавания асфиксии плода с помощью одних только клинических методов, особенно в предродовом периоде, весьма ограничены. Поэтому важно, чтобы

женщины с высоким риском были выявлены на ранних сроках беременности и направлены в центры, в которых можно точно оценить состояние плода.

На практике простая аускультация частоты сердечных сокращений плода (ЧСС) показывает только, жив плод или нет. Иногда при аускультации можно обнаружить снижение ЧСС. Однако обычно это обусловлено гипотонией в связи с постуральным синдромом (синдромом нижней полой вены) в положении матери лежа на спине. В случае обнаружения при аускультации снижения ЧСС следует прежде всего повернуть женщину на бок и вновь произвести выслушивание пульса плода, а не торопиться госпитализировать беременную.

Интенсивность и число движений плода постепенно возрастают начиная с 18-й недели беременности. Наивысшая двигательная активность плода наблюдается между 29-й и 38-й неделями беременности, после чего она несколько снижается [184]. Обычно мать четко ощущает движения плода. Однако существуют большие индивидуальные различия даже при нормальном протекании беременности. Показано, что число движений плода менее 10 за 12 ч связано с повышенной частотой асфиксии плода [184]. Возможно, что перед гибелью вследствие хронического патологического состояния (например, плацентарной недостаточности) плод не двигается в течение последнего дня или даже нескольких дней жизни. Если беременная сообщает о снижении двигательной активности плода или ее отсутствии, необходимо сразу же проверить состояние плода с помощью кардиотокографии. ЧСС, определенная путем простой аускультации, не является надежным методом диагностики асфиксии плода. ЧСС остается в пределах нормы до развития терминальной брадикардии, которая длится всего несколько минут. Кардиотокография позволяет получить надежную оценку состояния плода в течение последнего триместра беременности.

Одной из наиболее важных задач дородового наблюдения за беременной являются оценка и регистрация роста плода. В первом и втором триместрах клиническими методами можно определить только размер матки. При каждом посещении беременной врача следует измерить высоту дна матки от верхней поверхности лонного сочленения. В третьем триместре массу тела плода можно определить путем простой пальпации. Показано, что опытный акушер может определить массу плода путем пальпации так же точно, как и при измерении с помощью ультразвука. Важной частью определения массы тела плода является оценка количества амниотической жидкости посредством пальпации. Недостаточное количество ее часто связано с плацентарной недостаточностью, задержкой роста плода или врожденными пороками развития. Замедление темпа прибавки массы тела беременной может быть признаком задержки роста плода.

Поскольку гипоксическое поражение мозга плода является стойким и может лишь частично компенсироваться в ходе после-

дующего развития [169], гипоксию плода нужно диагностировать как можно раньше, в идеальном случае — прежде, чем возникнут повреждения. Информацию о состоянии плода можно получить как косвенно путем оценки состояния матери или исследования амниотической жидкости, так и непосредственно при обследовании плода. Как подчеркивалось в предыдущей главе, клинические симптомы и признаки остаются наиболее важными при оценке риска для плода.

У небеременных эстриол ( $E_3$ ) является основным метаболитом главного эстрогена — эстрадиола ( $E_2$ ). Однако во время беременности за большую часть выработки  $E_3$  ответственны плод и плацента. Биосинтез, метаболизм и экскреция  $E_3$  хорошо описаны в обзорах Diczfalussy [78] и Goebelsmann [99]. Нарушение функции почек приводит к увеличению общего уровня  $E_3$  в плазме крови и уменьшению экскреции  $E_3$  с мочой. Общий уровень  $E_3$  в плазме и выведение  $E_3$  с мочой снижаются, если уменьшена внутрикишечная и внутрипеченочная циркуляция  $E_3$ , что наблюдается, например, при лечении ампициллином. На уровень несвязанного  $E_3$  в плазме не оказывает влияния ни внутрипеченочная и внутрикишечная циркуляция, ни период функционирования почек. Введение матери глюкокортикоидов подавляет также функцию надпочечников плода, что уменьшает содержание предшественников  $E_3$  и, таким образом, снижает выработку  $E_3$ . С состоянием плода это не связано. Следовательно, для клинициста важно знать, какие заболевания матери и какие лекарственные вещества могут влиять на уровни  $E_3$  в плазме матери и на выведение  $E_3$  с мочой.

$E_3$  использовался как показатель состояния плода с начала 60-х годов. Хотя проспективные рандомизированные исследования ценности определения  $E_3$  не проводились, общепринято считать, что уровни  $E_3$  надежно отражают состояние плода в случае беременности, осложненной преэклампсией, внутриутробной задержкой роста и диабетом матери, но не при резус-иммунизации, гепатозе беременных и многоплодной беременности. Можно определять  $E_3$  либо в виде суточного выведения с мочой, либо в единичной пробе плазмы. Поскольку определение  $E_3$  в плазме более удобно для беременной, этот метод стал основным при анализе  $E_3$ , особенно после разработки радиоиммунологических методов определения содержания несвязанного или общего  $E_3$  в плазме.

Как часто следует повторять определение  $E_3$  при осложненных беременностях? Это целиком зависит от осложняющего беременность заболевания. Основным принципом использования уровня  $E_3$  в качестве критерия при наблюдении за состоянием плода является повторное проведение анализов. В большинстве случаев преэклампсии и внутриутробной задержки роста достаточно производить анализ каждые 2—3 дня, поскольку нарушение состояния плода при этих заболеваниях происходит, по-видимому, менее быстро, чем, например, при сахарном диабете, при котором необходимы ежедневные измерения уровня  $E_3$  для обеспечения безопасности плода [90]. Сообщения о надежности использования мето-

да определения  $E_3$  при наблюдении за состоянием плода в случаях перенашивания беременности противоречивы [99, 207]. Наилучшими методами оценки состояния плода при переносной беременности является наблюдение за клиническими признаками (созреванием шейки матки, окрашиванием амниотической жидкости меконием), а также за ЧСС с помощью электронных мониторов.

Человеческий плацентарный лактоген (ЧПЛ) синтезируется плацентой и может быть определен в сыворотке материнской крови. Концентрация ЧПЛ в крови матери находится в прямой зависимости от массы функционирующей плаценты [215]. Следовательно, при нормальном течении беременности величины ЧПЛ в сыворотке увеличиваются по мере роста плаценты. При наличии патологически маленькой плаценты уровни ЧПЛ в материнской крови низки. Следовательно, преэклампсия и внутриутробная задержка роста являются теми состояниями, при которых измерение ЧПЛ в крови матери наиболее полезно. Однако во многих центрах наблюдение за состоянием плода с помощью электронных мониторов заменило определение ЧПЛ. Последнее может быть использовано при редком патологическом состоянии — недостаточности плацентарной сульфатазы — для исключения плацентарной недостаточности. При недостаточности плацентарной сульфатазы уровни  $E_3$  в материнской крови крайне низки, хотя плод развивается нормально.

Контроль ЧСС с помощью электронной аппаратуры является наиболее надежным и точным методом оценки состояния плода в течение последнего триместра беременности. Первые работы в этом направлении были проведены независимо друг от друга Caldeyro-Barcia и Ноп в 50—60-х годах. Они показали важную взаимосвязь между поздними замедлениями ЧСС плода во время родов и ацидозом плода и асфиксией новорожденного [124]. С усовершенствованием аппаратуры контроля ЧСС плода стало возможным получение достоверных записей сердечного ритма плода, начиная с 26-й недели внутриутробного развития, даже у близнецов.

Кардиотокограф сконструирован таким образом, что он одновременно регистрирует ЧСС плода и сокращения матки. В предродовом периоде ЧСС плода определяют с помощью наружно расположенных датчиков, либо регистрируя тоны сердца (фонокардиография), либо используя ультразвук и эффект Допплера (ультрасонокардиография), либо на основании электрокардиографического сигнала, принятого внешними электродами, расположенными на животе матери (абдоминальная ЭКГ плода). Сокращения матки регистрируются с помощью датчика, помещенного на животе беременной (наружная токография).

Кратковременная вариабельность («от удара к удару») и длительные флюктуации, особенно ускорения ЧСС плода, используются для оценки состояния плода наряду с замедлениями ЧСС по отношению к спонтанным или вызванным сокращениям матки. В настоящее время ультразвуковая кардиотокография является наиболее широко используемым методом исследования ЧСС плода

в предродовом периоде. Однако во многих случаях надежно оценить вариабельность ЧСС «от удара к удару» с помощью ультразвука не удастся, поскольку доплеровский сигнал часто недостаточно отчетлив для точного расчета временных интервалов между двумя сокращениями. Метод абдоминальной электрокардиографии плода теоретически является идеальным для наружного наблюдения за ЧСС. Однако его применение ограничено из-за большого числа помех при получении адекватного сигнала от плода [182]. Судя по сообщениям, общая частота получения удачных записей электрокардиографического сигнала при абдоминальной электрокардиографии плода составляет 67% при почти стопроцентном успехе в случаях доношенной и переношенной беременности [128].

В европейских странах исследование ЧСС плода проводят в основном без нагрузок, тогда как в США применяли искусственное индуцирование сокращений матки путем внутривенного введения окситоцина (окситоциновая проба сократимости — ОПС) [89]. В дальнейшем определение ЧСС плода без нагрузок было применено в США как метод скрининга; при этом наибольшее внимание уделялось выявлению ускорений ЧСС на 15 уд/мин и более в связи с двигательной активностью плода [206, 131]. Проведение ОПС требует времени и связано с определенным риском, например, при избыточной стимуляции матки, могущей привести к ложноположительным результатам. Следовательно, ОПС нельзя использовать при обследовании беременных с маточными кровотечениями или преждевременным разрывом околоплодных оболочек.

По мере совершенствования аппаратуры и накопления опыта стало очевидным, что вариабельность ЧСС «от удара к удару» является важным критерием при оценке состояния плода. Одна из трудностей при использовании кратковременной вариабельности для оценки состояния плода заключается в ее количественном определении. В качестве метода скрининга при беременностях с высоким риском в предродовом периоде был применен автоматический анализ кратковременной вариабельности ЧСС плода с помощью микропроцессора, соединенного с монитором [127].

В ряде центров в Европе оценка ЧСС плода без нагрузок включает в себя исследование как реактивности ЧСС, так и кратковременной вариабельности и замедлений сердечных сокращений в связи со спонтанными сокращениями матки (табл. 5). В отделении акушерства и гинекологии Центральной больницы при Хельсинском университете ОПС используется редко, поскольку повторные и/или длительные наблюдения за ЧСС без нагрузок безопасны и дают, как считается, точную информацию о состоянии плода.

Некоторые авторы рассматривают положительные результаты пробы на ЧСС как ложные, если ребенок родился жизнеспособным. Можно считать также, что при нормальных результатах антенатального наблюдения за частотой пульса рождение ребенка с асфиксией свидетельствует о слишком позднем родоразрешении. Но хорошо известно, что у новорожденного ребенка больше возможностей выжить и иметь меньшее число осложнений, если он

Таблица 5

Исследование частоты сердечных сокращений плода без нагрузок, использованное как скрининг-метод для выявления асфиксии плода

	В США [206, 131]	В Центральной больнице при Хельсинском университете
Основание для оценки	Реактивность	Реактивность, кратковременная вариабельность, замедления при спонтанных сокращениях матки
При нормальных результатах исследование повторяли	Один раз в неделю	Каждые 1—3 дня *
При обнаружении патологии проводили следующее исследование	Окситоциновая проба сократимости	Повторение исследования без нагрузки в ближайшие несколько часов
Основание для родоразрешения	Положительная окситоциновая проба сократимости	Постоянное уменьшение вариабельности и/или поздние замедления

\* Зависит от осложняющего беременность заболевания (см. табл. 15).

рождается в удовлетворительном состоянии. Асфиксия при рождении увеличивает риск развития респираторного дистресс-синдрома и других осложнений в периоде новорожденности. Вмешательство на основании ранних изменений ЧСС может способствовать уменьшению числа новорожденных детей с асфиксией. Однако следует подчеркнуть, что наиболее трудной задачей при антенатальном определении ЧСС является принятие решения о том, когда производить вмешательство в связи с патологическими изменениями на кривой ЧСС. Очевидно, необходимо большее число исследований, чтобы иметь об этом вопросе более четкое представление. На рис. 17 и 18 приведены примеры записей ЧСС плода в предродовом периоде без нагрузки у двух инсулинзависимых больных диабетом. Вторая из этих двух больных относилась к классу F больных диабетом по классификации Уайта (диабетическая нефропатия, тяжелая ретинопатия) при глубоких нарушениях метаболизма. На рис. 17 приведены записи ЧСС плода без нагрузки в последние два дня перед родоразрешением посредством кесарева сечения, проведенного на 29-й неделе беременности. На последних двух кривых можно увидеть снижение вариабельности и поздние замедления. Масса тела плода составляла 930 г, он родился в тяжелой асфиксии (оценка по шкале Апгар 1 и 5 на 1-й и 5-й минутах). Ребенок умер через 13 ч после рождения от кровоизлияния в желудочки мозга и респираторного дистресс-синдрома. На рис. 18 показаны записи ЧСС плода без нагрузки у больной диабетом, относящейся к классу С, в течение последних 6 дней перед родоразрешением, проведенным путем кесарева сечения на 35-й неделе беременности. Можно видеть прогрессивно уменьшающуюся реактивность и

вариабельность ЧСС плода. Характер сердечной деятельности плода, отраженный на последней записи, наблюдался за несколько часов до принятия решения о родоразрешении. Масса тела ребенка составляла 2970 г; он родился в удовлетворительном состоянии, и период новорожденности протекал без осложнений.

Как часто нужно повторять исследование ЧСС без нагрузок? Как и в случае Ез, это в большой мере зависит от показаний, по которым это исследование проводится. Сравнительного изучения оптимальных временных интервалов между определениями ЧСС не проводилось. В табл. 6 приведены основные принципы выбора

Таблица 6

**Основные принципы выбора интервалов при определении ЧСС плода без нагрузок при беременности, протекающей с осложнениями (Центральная больница при Хельсинском университете)**

Осложнение	Срок беременности (недели)	Интервал
1. Преэклампсия	26	Каждые 1—3 дня
2. Хроническая гипертония	28	1—3 раза в неделю
3. Внутриутробная задержка роста	26	Каждые 1—3 дня
4. Преждевременный разрыв околоплодных оболочек	26	1—2 раза в день
5. Гепатоз беременных	32	Ежедневно
6. Сахарный диабет, класс А по классификации Уайта	34—36	Еженедельно
	37	2—3 раза в неделю
7. Сахарный диабет, классы А/В, В, С, D	32—34	Каждый 2-й день
	35	Ежедневно
8. Сахарный диабет, классы F, R	28—34	Каждый 2-й день
	35	Ежедневно
9. Изменения кривой ЧСС плода, вызывающие подозрения	26	1—3 раза в день

интервалов при определении ЧСС плода без нагрузок в случаях беременности, протекающей с осложнениями, которые применяются в Отделении акушерства и гинекологии Центральной больницы при Хельсинском университете.

Хотя в большинстве случаев окрашивания амниотической жидкости меконием дети рождаются в удовлетворительном состоянии, это окрашивание все еще рассматривается как признак, предупреждающий об асфиксии. Käser и Kubli [129] показали, что при окрашивании околоплодных вод меконием асфиксия при рождении отмечается у 21% детей и лишь у 4%, если амниотическая жидкость была нормальной. Присутствие мекония легко определить путем амниоскопии после 36-й недели беременности. Амниоскопия позволяет также приблизительно оценить количество амниотической жидкости. Хотя амниоскопию можно провести амбулаторно, не следует делать этого вне акушерской клиники из-за некоторого риска острого кровотечения после процедуры. Основным показа-

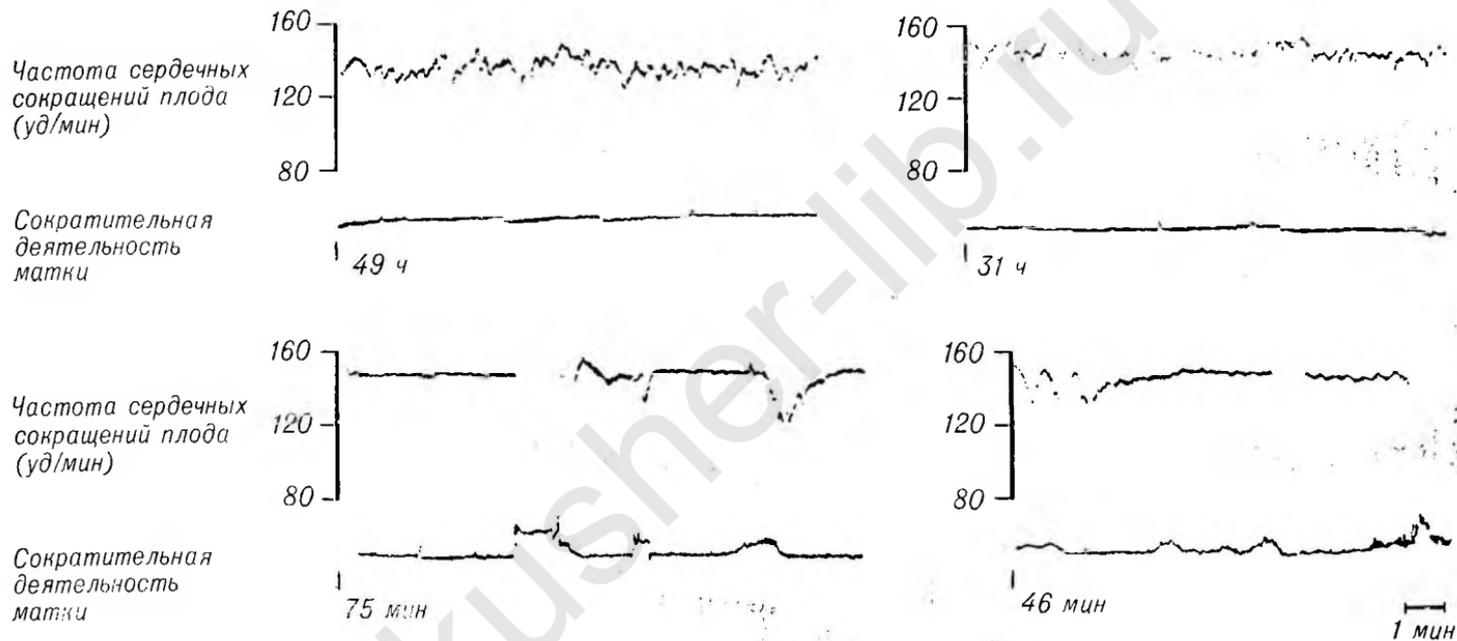


Рис. 17. Запись частоты сердечных сокращений плода без нагрузки у беременной с диабетом класса F по классификации Уайта при плохом контроле метаболизма. 49 ч, 31 ч, 75 мин и 46 мин — время до рождения ребенка. На последних двух записях можно видеть снижение вариабельности и поздние замедления ЧСС (см. также текст).

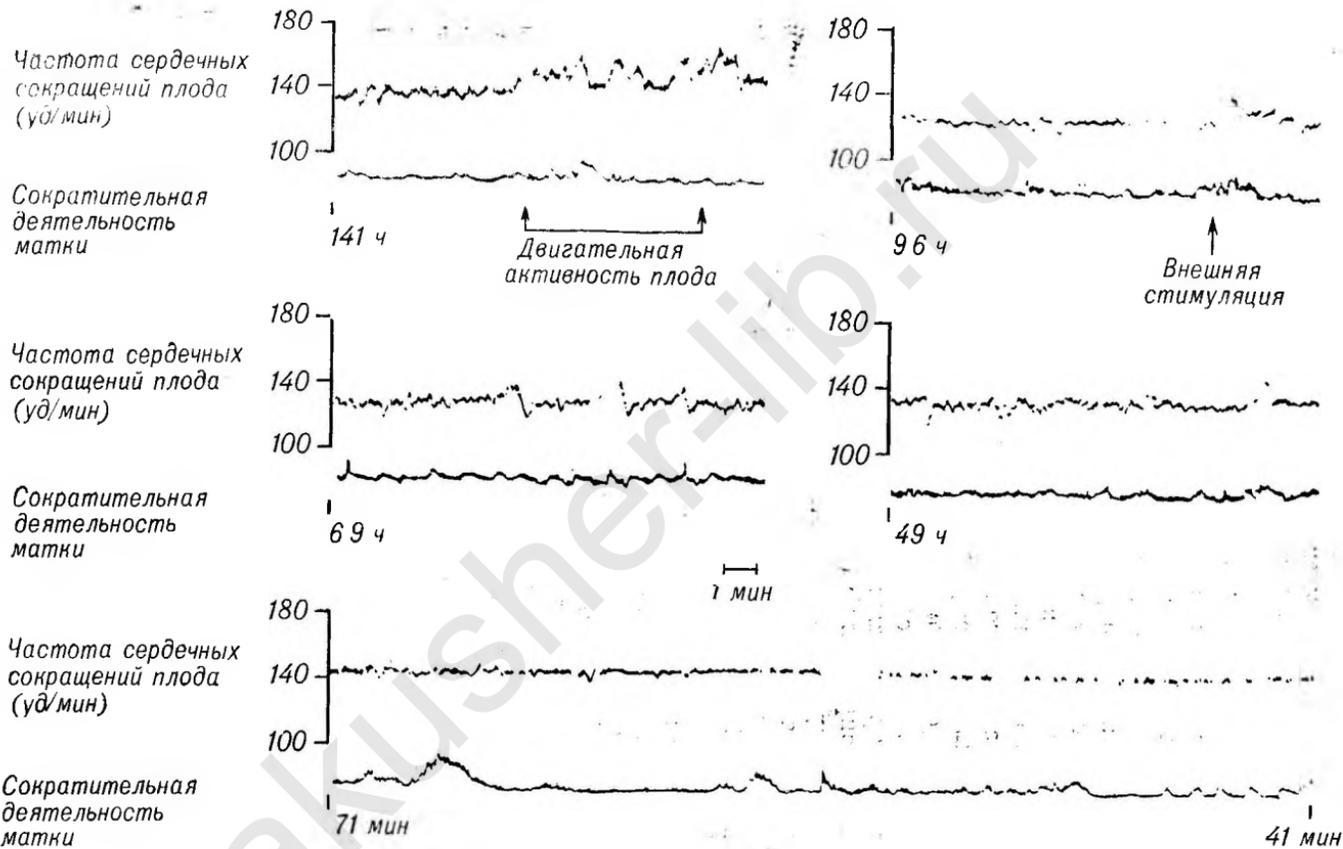


Рис. 18. Запись частоты сердечных сокращений плода без нагрузки у беременной с диабетом класса С. 141 ч, 96 ч, 69 ч, 49 ч, 71 мин — время до рождения ребенка. Обратите внимание на прогрессирующее снижение вариальности ЧСС на 35-й неделе беременности (см. также текст).

нием для амниоскопии является перенашивание беременности и беременность с высоким риском незадолго до родов, когда рассматривается возможность искусственной стимуляции родовой деятельности.

Ведущей тенденцией в современном акушерстве и перинатологии является попытка предотвратить асфиксию плода и новорожденного путем родоразрешения до момента наступления умеренной или тяжелой внутриутробной асфиксии. Наибольший риск преждевременного рождения заключается в развитии респираторного дистресс-синдрома. Большого успеха в этом плане удалось достичь, когда Gluck и соавт. [95] показали существование взаимосвязи между отношением лецитин/сфингомиелин в амниотической жидкости и зрелостью легких. Далее Hallman и соавт. [108] установили важность фосфолипидов, присутствующих в небольших количествах, особенно фосфатидилглицерина, для определения зрелости легких на основании анализа амниотической жидкости, а также аспирационных вод из желудка новорожденных детей. Сочетанное определение отношения лецитин/сфингомиелин и фосфатидилглицерина в амниотической жидкости устранило риск возникновения ятрогенного респираторного дистресс-синдрома при диабете, преэклампсии и в других случаях беременности с высоким риском [109].

Общепризнано, что контроль сердечного ритма плода следует проводить во всех случаях беременности с высоким риском. Сюда же относится риск развития таких патологических состояний, которые проявляются во время родов (окрашивание амниотической жидкости меконием, острое развитие гипертонии у матери, блокады проводимости вследствие обезболевания при родах). Однако мнения о необходимости контроля ЧСС плода в качестве обычной процедуры во время родов при беременностях с низким риском расходятся [119]. Сдавление пуповины, преждевременная отслойка плаценты, гипотония вследствие бессимптомного постурального синдрома и гиперактивность матки могут возникнуть при беременности, протекавшей до этого без осложнений. По этой причине ряд центров применяет контроль ЧСС плода во время родов у всех беременных. Основным осложнением наложения электродов на голову плода во время родов является местная инфекция кожи головы плода (приблизительно 1%); однако это осложнение легко поддается лечению и редко является причиной серьезных заболеваний в неонатальном периоде.

Главной проблемой при контроле ЧСС плода является интерпретация кривых. Ошибочная трактовка кривых ЧСС может привести к проведению кесарева сечения в тех случаях, когда это не являлось необходимым. Если существуют сомнения относительно значения изменений кривой ЧСС, следует проводить измерение рН и кислотно-щелочного состояния капиллярной крови, взятой из кожи головы плода.

На рис. 19 и 20 приведены примеры патологических изменений на кривых ЧСС плода во время родов. Быстрые снижения и вос-

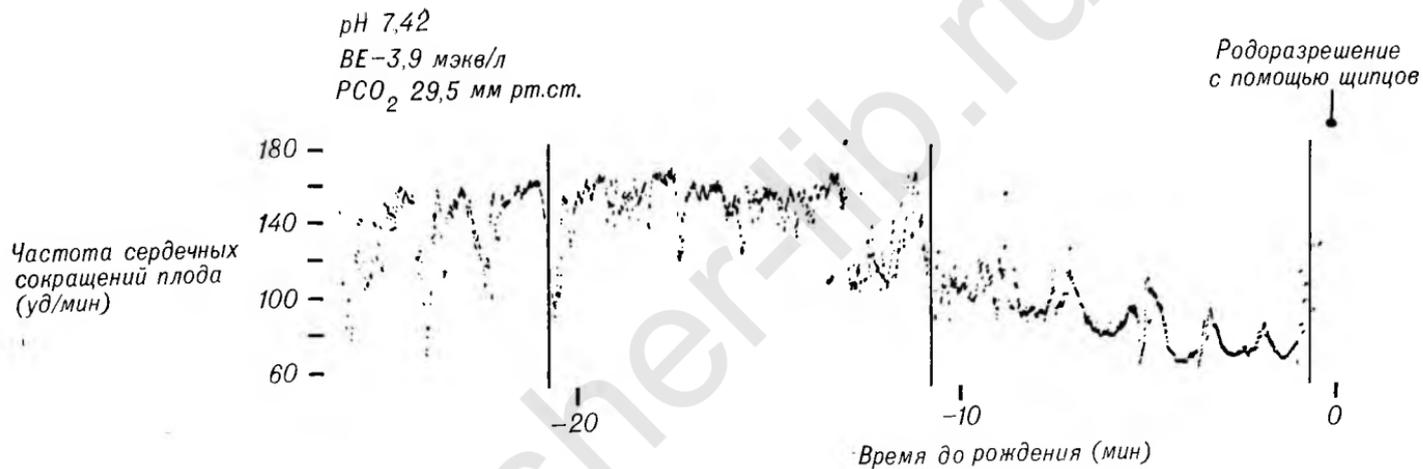


Рис. 19. Частота сердечных сокращений плода (ЧСС) в течение последних 26 мин родов. Можно видеть непостоянные замедления, типичные для пережатия пуповины. За 13 мин до рождения ребенка ЧСС начала снижаться; за 8 мин до рождения стала уменьшаться вариабельность. Пуповина была дважды обвита вокруг шеи ребенка. Оценка по шкале Апгар составила 7 на 1-й минуте (см. также текст).

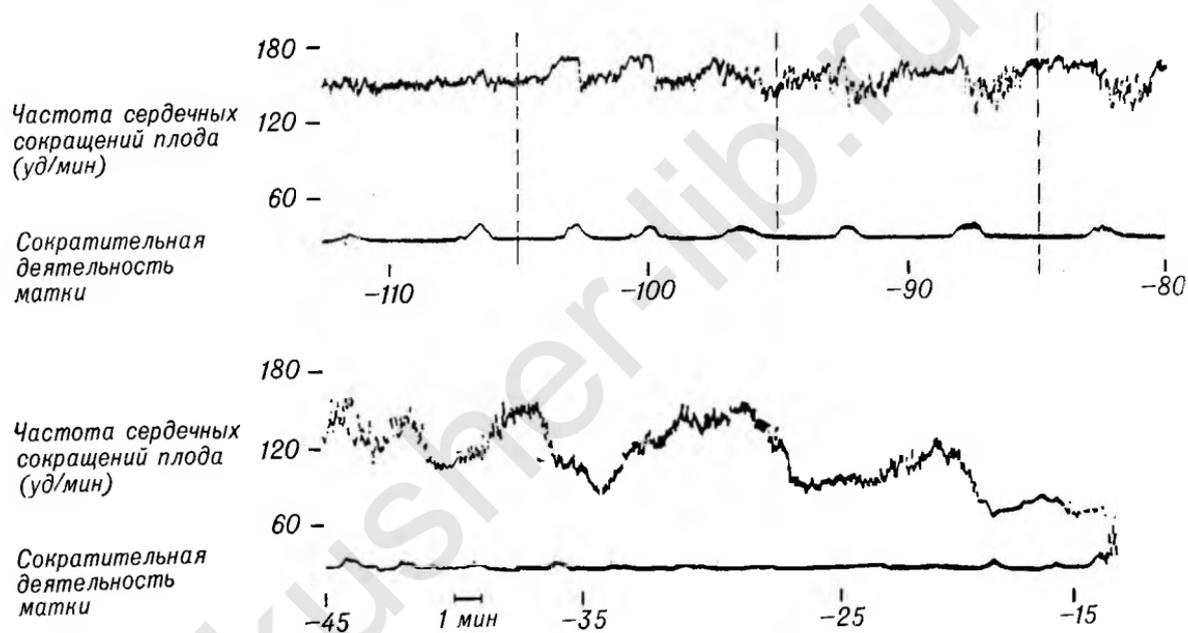


Рис. 20. Влияние острой преждевременной отслойки плаценты на частоту сердечных сокращений плода. Первое позднее замедление можно видеть за 92 мин до рождения ребенка. Поздние замедления становятся все более выраженными. Кратковременная вариабельность снижается и исчезает за 20 мин до рождения (см. также текст),

становления ЧСС типичны для пережатия пуповины (см. рис. 20). Пока замедления продолжаются лишь короткое время, плод получает достаточное количество кислорода. В случае, показанном на рис. 19, средняя ЧСС плода начала снижаться за 13 мин до рождения ребенка. Одновременно уменьшилась кратковременная вариабельность ЧСС. Вследствие обнаружения этих изменений было проведено родоразрешение путем наложения выходных щипцов для сокращения второго периода родов. На рис. 20 можно видеть изменение кривой ЧСС плода от совершенно нормальной до резко патологической в течение 60-минутного периода во время родов. Причиной асфиксии плода была преждевременная отслойка плаценты. Кровотечение началось за 35 мин до родоразрешения путем экстракции. Первые признаки нарушения состояния плода можно видеть за 60 мин до этого (за 45 мин до рождения ребенка). У новорожденного отмечена тяжелая асфиксия при рождении (оценка по шкале Апгар 3 и 7 на 1-й и 5-й минутах), но он выжил без видимых осложнений.

Нет сомнений в том, что современные методы наблюдения за жизнедеятельностью плода в предродовом периоде и во время родов при правильном их использовании уменьшили смертность и заболеваемость плодов и новорожденных, хотя контролируемые исследования по изучению значения различных методов для диагностики асфиксии плода пока еще не проводились. Непрерывное наблюдение за ЧСС является основным диагностическим методом выявления асфиксии плода как до, так и во время родов. Общеизвестно, что наблюдение за ЧСС плода с помощью электронных мониторов нужно использовать во всех случаях беременности с высоким риском в предродовом периоде и во время родов. Поскольку приблизительно у 20% женщин, имеющих беременность с низким на первый взгляд риском, возникают осложнения, способные приводить к нарушению состояния плода [120], предпочтительно, чтобы у всех беременных во время родов проводилось наблюдение за ЧСС.

#### 4. Особенности системы кислородного снабжения мозга в раннем неонатальном периоде

Л. Д. Мочалова, Д. А. Ходов (СССР),  
П. Керо, И. Вялимэки (Финляндия)

Система кислородного снабжения мозга (СКСМ) в раннем постнатальном периоде состоит из следующих компонентов: респираторный, гемодинамический, цереброваскулярный, гемический, клеточный.

Адекватность кислородного обеспечения мозга при воздействии внешних или эндогенных факторов обеспечивается регуляцией (контролем) каждого компонента СКСМ.

В зависимости от характера воздействующих факторов целесообразно выделить 3 типа контроля: 1) динамический (при изменении условий динамики транспорта кислорода), 2) метаболический (при колебаниях уровня метаболитов в артериальной крови или нервной ткани) и 3) нейрогуморальный (при изменении содержания нейромедиаторов в артериальной крови или нервной ткани).

Своеобразие системы кислородного снабжения мозга в раннем постнатальном периоде обусловлено перестройкой респираторного и гемодинамического ее компонентов, заменой фетального гемоглобина (HbF) на гемоглобин А (HbA), изменением процессов аэробного метаболизма.

Постнатальная перестройка респираторного компонента СКСМ включает аэрацию легких, перестройку легочного кровообращения, переход легочной жидкости в лимфатические протоки и интерстициальное пространство и становление контроля внешнего дыхания.

Аэрация легких связана с установлением функциональной остаточной емкости легких, т. е. объема воздуха, который остается в легких после спокойного выдоха. У здоровых детей, родившихся при нормальном течении родов, этот процесс занимает первые 30 мин жизни.

Эффективность газообмена в раннем постнатальном периоде в значительной степени зависит от особенностей механики дыхания, которая характеризуется показателями растяжимости дыхательного аппарата и сопротивлением воздухоносных путей.

Растяжимость дыхательного аппарата (compliance) равна отношению изменения объема к изменению внутрилегочного давления при интенсивности воздушного потока, равной нулю. Она за-

висит от растяжимости легких ( $C_{л}$ ) и податливости грудной клетки ( $C_{гк}$ ) следующим образом:

$$\frac{1}{C_{полн.}} = \frac{1}{C_{л}} + \frac{1}{C_{гк}},$$

где  $C_{полн.}$  — полная растяжимость дыхательного аппарата.

Отношение растяжимости дыхательного аппарата к величине функциональной остаточной емкости легких называется удельной растяжимостью. Удельная растяжимость легких у доношенных детей после рождения меньше, чем у взрослых, и, несмотря на увеличение растяжимости легких в первые сутки жизни, указанное соотношение не изменяется.

Сопrotивление воздухоносных путей определяется отношением изменения давления к интенсивности воздушного потока. У доношенных новорожденных детей оно в 6 раз больше, чем у взрослых. У здоровых детей большая часть сопротивления приходится на долю воздухоносных путей (до 66% от общего сопротивления); остальная часть приходится на сопротивление легочной ткани.

Работа дыхания ( $A$ ) измеряется величиной энергетических затрат на раздувание легких и движение грудной клетки:  $A = 0,6 P \times V$ , где  $P$  — изменение давления,  $V$  — дыхательный объем. У здоровых новорожденных детей затраты на работу дыхания оказываются минимальными при частоте дыхания 30 в 1 мин.

Аэрация легких сопровождается 5—10-кратным падением сопротивления легочному кровотоку, что способствует резкому увеличению его интенсивности; одновременно повышается давление в левом предсердии и закрывается овальное окно. Давление в легочной артерии, которое до рождения было больше, чем в аорте, за первые 4 ч после рождения уменьшается вдвое и продолжает снижаться в течение первых 3 сут жизни. В результате аэрации легких и перестройки легочного кровообращения легочная жидкость вытесняется в лимфатические протоки и интерстициальное пространство. У здоровых доношенных детей этот процесс занимает первые 5—6 ч.

Становление контроля дыхания имеет особое значение для поддержания его регулярности и осуществления эффективного газообмена в легких. Расправление легких отражается прежде всего на изменении аэродинамики газообмена, поэтому у новорожденных детей важная роль принадлежит динамическому типу контроля дыхания, который реализуется с помощью ларингеальных рефлексов, рефлексов расправления Геринга — Брейера, парадоксального рефлекса Хеда, рефлекса спадения Геринга — Брейера и межреберно-торакальных рефлексов.

Динамический контроль дыхания проявляется изменением дыхательного объема, вентиляции, скорости вдоха, структуры выдоха, увеличением или сокращением продолжительности каждой из фаз дыхательного цикла.

Ларингеальные рефлексы опосредуются через верхние ларингеальные нервы, афферентные волокна которых оканчиваются в верхних дыхательных путях [248]. Ларингеальные рефлексы реализуются двумя путями: 1) изменением дыхательной активности внутренних мышц гортани и 2) изменением глубины и частоты дыхания. Последнее имеет особое значение для координации дыхания и глотания, направленной на предупреждение аспирации [248].

Участвующие в динамическом контроле дыхания рефлексы расправления Геринга—Брейера включают рефлекс торможения вдоха и рефлекс форсирования выдоха. Рефлекс торможения вдоха проявляется сокращением продолжительности вдоха при значительном (более чем двукратном) увеличении дыхательного объема или увеличением продолжительности вдоха при затруднении дыхания, например, при окклюзии дыхательных путей в конце выдоха [248]. На фоне воздействия факторов, стимулирующих дыхание, например гиперкапнии, у недоношенных детей сокращение вдоха может приводить к заметному учащению дыхания.

Если в результате увеличения дыхательного объема в конце выдоха объем легких остается большим, возникает рефлекс форсирования выдоха. Его продолжительность увеличивается до наступления апноэ; в отдельных случаях наблюдаются гаспы, когда кратковременные «судорожные» вдохи перемежаются с продолжительными выдохами [248]. Чем больше воздуха остается в легких, тем длительнее периоды апноэ. Выраженность этого рефлекса снижается уже в первые 5 сут жизни. Такие изменения дыхания приобретают значение при увеличении функциональной остаточной емкости легких, например при создании положительного давления в дыхательных путях или отрицательного давления вокруг туловища.

Рефлексы расправления Геринга—Брейера опосредуются через рецепторы растяжения, расположенные на гладкомышечных элементах бронхиол. Импульсы с этих рецепторов по миелиновым волокнам поступают к дыхательным нейронам дорсальной группы вблизи ядра одиночного пучка [248]. Оба рефлекса расправления опосредуются через одни и те же рецепторы, но нельзя исключить вероятность того, что центральные и афферентные звенья их механизма различны, так как первый рефлекс — торможения вдоха — связан с уменьшением стимуляции дыхательной мускулатуры, а второй — форсирования выдоха — со снижением тонуса гладкомышечных элементов бронхиол, облегчающим выдох.

Парадоксальный рефлекс Хеда состоит в возникновении бифазных усиленных вдохов при резком увеличении их скорости: на фоне ускорения вдоха развивается его вторая фаза — дополнительный вдох. Этот рефлекс опосредуется через ирритантные рецепторы, имеющие особое значение для возникновения первого вдоха. Механизм этого рефлекса остается пока неясным.

Рефлекс спадения Геринга—Брейера проявляется укорочением выдоха и учащением дыхания в ответ на спадение легочной

ткани. Этот рефлекс опосредуется через локализованные в альвеолярном эпителии ирритантные рецепторы, представляющие собой окончания блуждающего нерва.

Таким образом, рефлекс расправления и спадения Геринга—Брейера, а также парадоксальный рефлекс Хеда опосредуются через рецепторные окончания блуждающего нерва, что свидетельствует о вагальном механизме их реализации [248]. У новорожденных детей эти механизмы являются более зрелыми, чем симпатические механизмы контроля дыхания, что, по-видимому, объясняет большую выраженность рассмотренных рефлексов в раннем неонатальном периоде.

Среди торакальных рефлексов у новорожденных детей следует отметить рефлекс компенсации нагрузки, например при окклюзии дыхательных путей. Рефлекс опосредуется через рецепторы с веретен наружных межреберных мышц, импульсы с которых передаются к  $\gamma$ -мотонейронам спинного мозга, благодаря чему усиливается активность дыхательной мускулатуры. Рефлекс компенсации нагрузки связан с участием  $\gamma$ -нейронов спинного мозга [248]. Его наличие у новорожденных детей свидетельствует о созревании мотонейронов до рождения ребенка. В процессе постнатального развития ребенка выраженность рефлекса компенсации нагрузки увеличивается [248].

В метаболическом типе контроля дыхания особую роль играют повышение уровня напряжения углекислого газа и колебание напряжения кислорода в артериальной крови. С метаболическим контролем дыхания связано возникновение первого вдоха и поддержание регулярного дыхания, что особенно важно во время расправления легочной ткани.

Метаболический контроль дыхания при гиперкапнии у здоровых доношенных детей по характеру изменения дыхания в раннем неонатальном периоде не отличается от свойственного взрослым. По нашим данным, у здоровых доношенных детей с благоприятным антенатальным периодом развития ингаляция 5% гиперкапнической смеси приводит к увеличению дыхательного объема без сокращения длительности вдоха и учащения дыхания с первых суток жизни. У доношенных детей, матери которых страдали поздним токсикозом беременности, метаболический контроль дыхания при гиперкапнии оказывается нарушенным: она не увеличивает дыхательный объем, но сокращает вдох и учащает дыхание. Реакция респираторного компонента СКСМ на гиперкапнию реализуется через центральные хеморецепторы, локализованные на вентральной поверхности продолговатого мозга, медиальнее рострального отдела подъязычного нерва [247]. Характер реакции дыхания на гиперкапнию у здоровых доношенных детей с благоприятным антенатальным периодом развития, заключающейся в увеличении дыхательного объема без сокращения фаз дыхательного цикла, свидетельствует о симпатотоническом действии гиперкапнии на дыхательную мускулатуру, за счет чего увеличивается скорость вдоха, а также о ваголитическом действии гиперкапнии

на гладкомышечные элементы бронхиол, снижение тонуса которых уменьшает легочное сопротивление и облегчает выдох.

Оксигенация у здоровых доношенных детей в первые 30 с вызывает снижение минутного объема, а через 5 мин приводит к его увеличению на фоне сокращения длительности вдоха. Сокращение вдоха на фоне оксигенации проявляется у доношенных детей, по нашим данным, с первых суток постнатального развития.

Метаболический контроль дыхания при изменении содержания кислорода в артериальной крови опосредуется через афферентные окончания синусного нерва, представляющего собой ветвь языкоглоточного нерва. Уменьшение длительности вдоха при оксигенации, вероятно, обусловлено симпатолитическим действием оксигенации на дыхательную мускулатуру.

Нейрогуморальный контроль дыхания в раннем постнатальном периоде пока остается неизученным. Видимо, в связи с тем что к моменту рождения у доношенного ребенка, как было показано Н. В. Поповой, волокна блуждающего нерва в легочной ткани являются наиболее зрелыми, активность вагальных механизмов контроля дыхания в раннем постнатальном периоде должна быть выражена в большей степени, чем у взрослых. Это предположение подтверждается данными об особенностях динамического контроля дыхания в раннем постнатальном периоде.

Перестройка гемодинамического компонента в раннем постнатальном периоде включает закрытие венозного и артериального протока и овального окна, перераспределение кровотока и становление контроля общего и органного кровообращения.

Венозный проток закрывается вскоре после рождения вследствие прекращения пупочного кровообращения и снижения давления в левой ветви воротной вены. Анатомическое закрытие венозного протока завершается через несколько суток.

Артериальный проток закрывается у доношенных детей вследствие констрикции вскоре после рождения; анатомическая облитерация сосуда продолжается несколько недель, иногда — месяцы. У недоношенных детей артериальный проток длительное время может оставаться открытым; в отдельных случаях возникает повторное раскрытие этого сосуда.

Функциональное закрытие овального окна обусловлено повышением давления в левом предсердии в результате увеличения интенсивности легочного кровотока и снижением давления в нижней полой вене после прекращения пупочного кровообращения; обычно оно занимает несколько суток после рождения. В это время возможно шунтирование крови через овальное окно из нижней полой вены в левое предсердие (справа налево), усиливающееся при увеличении сопротивления легочному кровотоку, при крике и задержке дыхания. Анатомическое закрытие овального окна завершается в трехмесячном возрасте.

Контроль гемодинамического компонента СКМ проявляется изменением параметров общего кровообращения: артериального давления, минутного объема, сосудистого сопротивления, объема

циркулирующей крови, частоты пульса и лабильности сердечного ритма.

Динамический контроль общего кровообращения в раннем постнатальном периоде был исследован только в эксперименте на новорожденных ягнятах, которые являются более зрелыми, чем доношенные дети. При этом было установлено, что динамический контроль кровообращения опосредуется через барорецепторы дуги аорты — афферентные окончания аортального нерва, представляющего собой ветвь блуждающего нерва. При повышении давления в области дуги аорты импульсация с барорецепторов изменяет активность кардиоакселераторного и вазоконстрикторного центра, приводя к брадикардии и гипотензии.

Метаболический контроль общего кровообращения при гиперкапнии связан с участием центральных хеморецепторов, а при изменении содержания кислорода в артериальной крови — периферических хеморецепторов синокаротидной зоны. По данным Д. А. Ходова, у здоровых доношенных детей оксигенация с первых суток жизни не сопровождается изменением систолического давления, но с третьих суток жизни приводит к увеличению лабильности сердечного ритма. Характер реакции сердечного ритма на оксигенацию говорит о ее симпатолитическом и ваготропном действии на кровообращение.

Гиперкапния (ингаляция 5% гиперкапнической смеси) у здоровых доношенных детей в раннем неонатальном периоде не меняет лабильность сердечного ритма или увеличивает ее, что свидетельствует о ваготоническом эффекте повышения напряжения углекислого газа.

Нейрогуморальный контроль общего кровообращения в раннем постнатальном периоде у детей остается неизученным. Судя по результатам экспериментальных исследований, можно предположить, что вагальные механизмы контроля кровообращения у новорожденных детей являются незрелыми, о чем свидетельствует меньшая, чем у взрослых, лабильность сердечного ритма.

Контроль мозгового кровообращения — цереброваскулярного компонента системы кровоснабжения мозга — характеризуется величинами интенсивности мозгового кровотока, количества крови в мозге и сосудистого сопротивления мозга при различных уровнях артериального давления, напряжения углекислого газа и кислорода в крови.

О состоянии динамического контроля мозгового кровообращения у детей следует судить по соотношению между объемными параметрами мозгового кровообращения — интенсивностью мозгового кровотока и количеством крови в мозге — уровнем систолического давления и показателем гематокрита, определяющими динамику мозгового кровотока. У здоровых доношенных детей, по данным Д. А. Ходова, с первых суток жизни интенсивность мозгового кровотока не зависит от уровня систолического давления, что говорит о зрелости соответствующих механизмов динамического контроля мозгового кровообращения. Оба объемных параметра мозгового

кровообращения в первые сутки жизни связаны положительной корреляционной зависимостью с показателем гематокрита, что свидетельствует о своеобразии динамического контроля в капиллярном русле головного мозга в первые сутки жизни. Со вторых суток жизни объемные параметры мозгового кровообращения уже не зависят от величины капиллярного гематокрита (табл. 7).

Таблица 7

Показатели корреляционной зависимости между объемными параметрами мозгового кровообращения и уровнем систолического давления и показателем гематокрита в первые сутки (а) и на 2—5-е сутки (б) жизни у здоровых доношенных новорожденных детей

Показатель	Систолическое давление		Гематокрит		Интенсивность мозгового кровотока	
	а	б	а	б	а	б
Гематокрит	0,15	0,15				
Интенсивность мозгового кровотока	0,25	-0,18	0,63	-0,41		
$P <$	0,25		0,005	0,01		
Количество крови в мозге	0,42	-0,23	0,69	-0,43	0,64	с,85
$P <$	0,005	0,25	0,005	0,005	0,005	0,005

Становление метаболического контроля мозгового кровообращения при повышении содержания кислорода в артериальной крови у здоровых доношенных детей завершается в первые сутки жизни: со вторых суток ингаляция кислородно-воздушной смеси (50—60% кислорода в воздухе) приводит к уменьшению объемных параметров мозгового кровообращения на 30% от исходной величины.

Становление метаболического контроля мозгового кровообращения при гиперкапнии у здоровых доношенных детей с благоприятным антенатальным периодом развития завершается гораздо позднее: только после 3-месячного возраста ингаляция 5% гиперкапнической смеси сопровождается увеличением интенсивности мозгового кровотока в той же степени, что и у взрослых.

Метаболический контроль мозгового кровообращения опосредуется через те же рецепторы, что и метаболический контроль общего кровообращения и дыхания. Различие в сроках становления метаболического контроля этих трех компонентов как при оксигенации, так и при гиперкапнии позволяет предположить, что оно связано не с незрелостью афферентного или центрального компонента его нейрогенного механизма, а со своеобразием функционирования афферентного звена. В противном случае при незрелости афферентного звена оксигенация не влияла бы ни на один из этих компонентов системы кислородного снабжения мозга. Если

бы особенности метаболического контроля были связаны с центральным компонентом нейрогенного механизма, реакции гемодинамического и цереброваскулярного компонентов СКСМ на оксигенацию и гиперкапнию появлялись бы в одни и те же сроки постнатального развития.

Становление метаболического контроля цереброваскулярного компонента СКСМ при гиперкапнии оказалось ускоренным у клинически здоровых детей, матери которых страдали невыраженным поздним токсикозом беременности: в этих случаях ингаляция 5% гиперкапнической смеси уже в первые 5 суток жизни приводила к выраженному увеличению интенсивности мозгового кровотока.

Нейрогуморальный контроль мозгового кровообращения в раннем постнатальном периоде остается неизученным. Особенности метаболического контроля мозгового кровообращения у доношенных новорожденных детей позволяют только предполагать, что активность симпатических механизмов контроля цереброваскулярного компонента в раннем неонатальном периоде выше, чем парасимпатических, осуществляющих дилатацию мозговых сосудов.

Гемический компонент системы кислородного снабжения мозга обеспечивает доставку кислорода непосредственно к нервным клеткам. К наиболее важным постнатальным перестройкам этого компонента относятся: уменьшение объема циркулирующей крови и снижение содержания гемоглобина, замена фетального гемоглобина (HbF) на гемоглобин А (HbA) и изменение внутриклеточной среды эритроцитов, в частности повышение содержания органических фосфатов, влияющих на сродство гемоглобина к кислороду.

Отношение объема циркулирующей крови и эритроцитов к массе тела, а также уровень гемоглобина у доношенного ребенка при рождении больше, чем у взрослого. С первых суток жизни эти величины начинают снижаться, но уровни взрослых достигают уже после окончания периода новорожденности. Физиологическая «анемия» новорожденных снижает нагрузку на гемодинамический компонент СКСМ, но требует более полного высвобождения кислорода из эритроцитов [176]. Последнее зависит от степени сродства гемоглобина к кислороду и скорости диссоциации оксигемоглобина, определяемой эффектом Бора.

Фетальный гемоглобин обладает большим сродством к кислороду, чем гемоглобин А, входящий в эритроциты взрослых. Содержание HbF достигает 60—80% от всего гемоглобина эритроцитов доношенного новорожденного ребенка. Замена фетального гемоглобина начинается еще в раннем неонатальном периоде и продолжается первые месяцы постнатального развития.

Сродство гемоглобина к кислороду снижается при повышении содержания органических фосфатов — 2,3-дифосфоглицерата, аденозинтрифосфата и инозитгексафосфата, участвующих в цикле расщепления глюкозы (дифосфоглицератный шунт в цикле Эмбдена—Мейергофа), который поставляет энергию для функциональной активности молекулы гемоглобина. Так, 2,3-дифосфоглицерат, в частности, снижает сродство гемоглобина к кислороду тремя

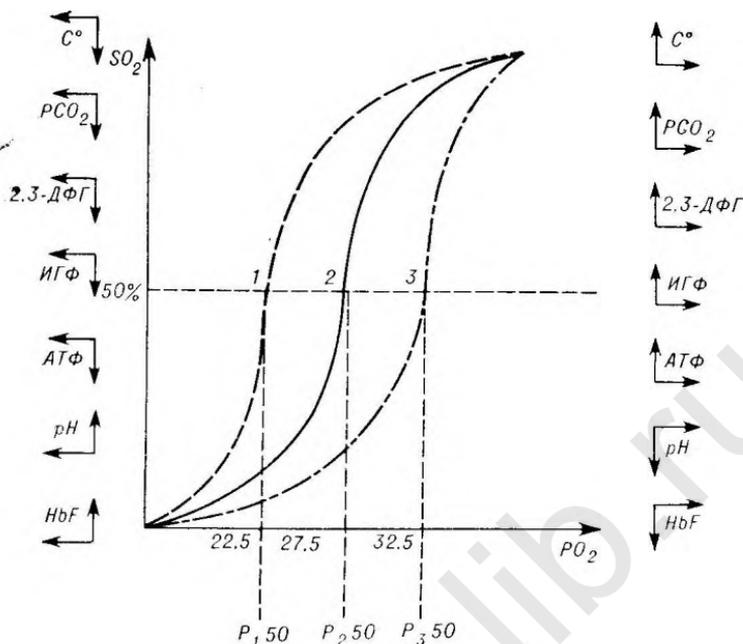


Рис. 21. Кривые диссоциации оксигемоглобина.

путями: 1) прямым взаимодействием с молекулой гемоглобина, 2) усилением эффекта Бора (т. е. увеличением скорости диссоциации оксигемоглобина) и 3) снижением pH внутри эритроцита, облегчающим диссоциацию оксигемоглобина.

О степени сродства гемоглобина к кислороду судят по положению кривой оксигемоглобина в системе координат, где по оси абсцисс отложены величины напряжения кислорода в крови, а по оси ординат — насыщение гемоглобина кислородом или концентрация оксигемоглобина (рис. 21).

У доношенных детей кривая диссоциации оксигемоглобина при рождении оказывается левее (кривая 1 на рис. 21), так как содержание фетального гемоглобина и низкий уровень органических фосфатов резко повышают сродство гемоглобина к кислороду. В процессе постнатального развития в результате замены фетального гемоглобина и повышения уровня органических фосфатов кривая диссоциации «смещается» вправо (кривые 2, 3), что говорит о более совершенной оксигенации тканей.

Динамический контроль гемического компонента системы кислородного снабжения мозга в раннем неонатальном периоде, как и у взрослых людей, должен заключаться в изменении формы и числа эритроцитов при колебании уровня артериального давления, минутного объема крови, объема циркулирующей крови и ее компонентов, сосудистого сопротивления и других факторов, опреде-

ляющих условия динамики кровотока. Этот тип контроля в раннем неонатальном периоде практически не изучен.

В метаболическом контроле гемического компонента СКСМ у новорожденных детей определенное значение имеют изменение напряжения углекислого газа и колебания рН клетки (эффект Бора): снижение величины рН ускоряет диссоциацию оксигемоглобина. Особенностью метаболического контроля этого компонента в раннем неонатальном периоде является менее выраженное, чем у взрослых, влияние 2,3-ДФГ на фетальный гемоглобин, прежде всего на его сродство к кислороду: под влиянием ДФГ сродство фетального гемоглобина к кислороду изменяется в два раза меньше, чем гемоглобина А.

Особенности нейрогуморального контроля гемического компонента в раннем неонатальном периоде пока не изучены. Из клинических наблюдений над взрослыми больными известно, что гормоны щитовидной железы и гормон роста приводят к повышению содержания 2,3-ДФГ и, следовательно, снижению сродства гемоглобина к кислороду. В связи с этим можно предположить, что и у новорожденных детей эти гормоны выполняют определенную роль в нейрогуморальном контроле дыхательной функции кислорода.

Транспорт кислорода в нервной клетке завершается переносом электронов в дыхательной цепи, где кислород служит акцептором электронов в процессе образования энергии, необходимой для жизнедеятельности клетки. Выработка энергии включает процессы дегидрирования с образованием подвижных водородных ионов, используемых в синтезе глюкозы и жирных кислот, а также окислительное фосфорилирование с сопряженным образованием АТФ и воды. Основным источником компонентов этих реакций можно считать цикл Кребса, ключевым ферментом которого является сукцинатдегидрогеназа (1.3.99.1), передающая электроны непосредственно в дыхательную цепь. Указанный фермент входит в состав не только нервных клеток, но и любых других, где протекает цикл Кребса. Важное значение в цикле Кребса принадлежит и  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназе (1.1.2.1), а также ряду других ферментов, катализирующих процессы дегидрирования.

Из-за отсутствия возможности определять активность указанных ферментов непосредственно в нервной ткани, особенности ее ферментативного статуса в раннем неонатальном периоде пока не известны. Вероятно, это удастся выяснить после уточнения зависимости между ферментативным статусом нервной ткани и лимфоцитов периферической крови, отражающих в значительной степени динамику метаболических процессов в организме.

Динамический контроль клеточного компонента СКСМ должен приобретать особое значение при увеличении тканевого давления и степени гидратации нервной ткани, что нередко возникает в раннем неонатальном периоде. Динамический контроль проявляется изменением проницаемости клеточной мембраны, через которую кислород поступает в клетку. Этот тип контроля клеточного компонента у новорожденных детей не изучен, но уже сейчас можно

предположить, что его своеобразие в раннем неонатальном периоде обусловлено большей гидратацией нервной ткани и сниженными компенсаторными возможностями коррекции внутричерепной гипертензии из-за менее высокого, чем у взрослых, сосудистого сопротивления.

Метаболический контроль клеточного компонента СКСМ непосредственно связан с процессами обмена в нервной ткани, так как источниками электронов для окислительного фосфорилирования являются промежуточные продукты распада углеводов (сукцинат и  $\alpha$ -глицерофосфат), жирные кислоты и аминокислоты (например, глутамат или пролин). Интенсивность метаболических процессов в нервной ткани у новорожденных детей должна быть достаточной не только для нормального функционирования нервных клеток, как у взрослых, но и для обеспечения пластических процессов, требующих больших энергетических затрат.

Нейрогуморальный контроль функционирования клеточного компонента СКСМ у новорожденных должен быть, как и у взрослых, тесно связан с метаболическим контролем, так как нейромедиаторы и гормоны прямо или косвенно влияют на процессы расщепления углеводов, при которых образуются компоненты цикла Кребса, связанного с дыхательной цепью.

Среди гормонов, о которых известно, что они имеют значение для нейрогуморального контроля клеточного компонента СКСМ, следует отметить секретируемый щитовидной железой тироксин, ускоряющий синтез митохондриальных ферментов, катализирующих реакции окислительного фосфорилирования, в которых утилизируется кислород, доставляемый в клетку.

Все компоненты системы кислородного снабжения мозга необходимы для нормальной оксигенации ткани ребенка с момента его рождения. Нарушение любого из компонентов может привести к развитию кислородной недостаточности. Оценка эффективности коррекции различных типов кислородной недостаточности требует отдельного рассмотрения изменений каждого из компонентов СКСМ при гипоксии в раннем неонатальном периоде.

## 5. Изменения системы кислородного снабжения мозга у новорожденных детей, перенесших гипоксию

Л. Д. Мочалова, Д. А. Ходов (СССР),  
И. Вялимэки, П. Керо (Финляндия)

При анализе патогенеза гипоксии у новорожденных целесообразно выделить следующие 5 видов в зависимости от того, повреждение какого из компонентов стало основной причиной кислородной недостаточности: респираторную, гемодинамическую, циркуляторную (цереброваскулярную) и клеточную.

Гипоксические поражения отдельных компонентов системы кислородного снабжения мозга (СКСМ) бывают двух типов: транзиторные — при отсутствии врожденных дефектов или очаговых перинатальных повреждений того или иного компонента СКСМ, и в противном случае — персистирующие.

В отличие от взрослых компенсаторные возможности системы кислородного снабжения у новорожденных весьма ограничены, поэтому даже транзиторная гипоксия может быстро привести к возникновению порочного круга функциональных расстройств одного или нескольких компонентов СКСМ.

Респираторная гипоксия транзиторного типа может быть обусловлена легочными факторами, такими, как ателектазы, аспирационный синдром, пневмоторакс, легочная гипоперфузия с ишемическим повреждением эпителия и инфекционные заболевания легких, а также внелегочными факторами — медикаментозным или гипоксическим угнетением дыхательного центра и периферического аппарата нейрогенного механизма контроля дыхания, парезом ларингеального нерва, парезом диафрагмального нерва и легочной гипертензией.

Персистирующая респираторная гипоксия также может быть связана с легочными факторами, такими, как агенезия или стеноз трахеи, ларинготрахеальная мальacia, агенезия и гипоплазия легкого, кровоизлияние в легкие, и внелегочными факторами — атрезией хоан, синдромом Пьера Робена, атрезией трахеи и пищевода, диафрагмальной грыжей, кистозом легкого, амиотонией и миастенией, врожденными пороками сердца и очаговыми поражениями центральной нервной системы.

Респираторная гипоксия проявляется гиповентиляцией, т. е. уменьшением минутного объема или нарушением ритма дыхания. Уменьшение минутного объема в раннем неонатальном периоде нередко бывает вызвано низкой активностью дыхательной мускула-

туры в результате гипоксического угнетения дыхательного центра и, вероятно, симпатического звена контроля дыхания. Нельзя исключить также, что в определенной степени гиповентиляция обусловлена более высоким, чем у здоровых детей, сопротивлением дыхательных путей из-за увеличенных размеров гладкомышечных элементов стенки легочных артериол, что приводит к уменьшению просвета альвеолярных ходов [252].

Гиповентиляция у новорожденных, особенно у недоношенных детей, нередко сочетается с нарушением ритма дыхания в виде периодического дыхания, когда периоды регулярного дыхания продолжительностью до 30 с перемежаются паузами апноэ до 2 с. К нарушениям ритма дыхания условно можно отнести и парадоксальное дыхание, при котором грудное и брюшное дыхание несинхронны. Дыхание такого типа описано у недоношенных и у доношенных новорожденных, матери которых страдали поздним токсикозом беременности [254].

Респираторная гипоксия может быть обусловлена не только гиповентиляцией, но и нарушением транспорта кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану в участках легкого с нарушенной альвеолярной вентиляцией или микроциркуляцией [255].

В отличие от взрослых у новорожденных детей гипоксия не приводит к развитию гипервентиляции и оказывает лишь ингибиторный эффект на нейрогенные механизмы контроля дыхания. Кроме того, на фоне кислородной недостаточности увеличивается просвет артериального протока, что усиливает шунтирование крови справа налево при наличии легочной гипертензии или приводит к ней при шунтировании крови слева направо. Все это способствует возникновению порочного круга изменений респираторного компонента при гипоксии.

Гемодинамическая гипоксия транзиторного типа у новорожденных детей может быть обусловлена нарушениями сердечного ритма, к которым относятся брадикардия (частота пульса менее 90 уд/мин), атриовентрикулярная блокада, пароксизмальная тахикардия, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта; кроме того, она может быть связана с артериальной гипотензией, гипер- или гиповодемией и низкой сократительной способностью миокарда.

Персистирующая гемодинамическая гипоксия обычно связана с врожденными пороками сердца или инфекционными поражениями сердца.

Одним из основных патогенетических факторов гемодинамической гипоксии является снижение артериального давления и уменьшение минутного объема сердца, что создает предпосылки для нарушения динамического контроля мозгового кровообращения и возникновения гипоперфузии мозга.

Транзиторная гемодинамическая гипоксия в раннем неонатальном периоде сочетается с гипоксическим угнетением сосудодвигательного центра; у новорожденных, перенесших тяжелую гипоксию, в значительной степени снижена активность симпатических механизмов контроля гемодинамического компонента системы

кислородного снабжения мозга. Последнее проявляется артериальной гипотензией и брадикардией.

Возникновение порочного круга при гемодинамической гипоксии обусловлено усугублением артериальной гипотензии и расстройств сердечного ритма в результате гипоксического поражения сосудодвигательного центра и периферических нейрогенных механизмов контроля кровообращения, а также снижением сократительной способности миокарда на фоне кислородной недостаточности.

Транзиторные нарушения мозгового кровообращения в раннем постнатальном периоде сопровождаются расстройством различных типов его контроля, а при тяжелой гипоксии — и артериальной гипоперфузией и повышением сосудистого сопротивления.

Очаговые нарушения мозгового кровообращения у новорожденных детей, как и у взрослых, различаются по характеру, что позволяет выделить кровоизлияния, ишемии и геморрагические инфаркты.

Патогенез нарушений мозгового кровообращения у новорожденных в значительной мере отличается от такового у взрослых. Кровоизлияния обусловлены нарушением венозного кровообращения; по локализации они разделяются на субдуральные, субарханоидальные, субпиальные, пери- и интравентрикулярные и паренхиматозные (кортикальные и мозжечковые). Ишемии чаще всего связаны с расстройством артериального кровообращения; в зависимости от локализации очага выделяют кортикальный некроз, перивентрикулярные лейкомаляции, статус мраморатус подкорковых узлов, инфаркты зон коллатерального кровообращения, инфаркты верхнесрединных поверхностей полушарий. Геморрагические инфаркты, как правило, локализуются в белом веществе головного мозга.

В патогенезе циркуляторной гипоксии в раннем постнатальном периоде, особенно у преждевременно родившихся детей, ведущим является нарушение динамического контроля мозгового кровообращения: при колебаниях уровня систолического давления интенсивность мозгового кровотока не остается стабильной, что приводит к разрыву незрелой сосудистой стенки или развитию артериальной гиперперфузии мозга на фоне системной гипотензии. Вероятность нарушений мозгового кровообращения резко возрастает у детей с аномалиями развития сосудистой системы мозга. Кровоизлияния и размягчения нервной ткани в зоне ишемического очага сопровождаются гипергидратацией нервной ткани, что создает дополнительные затруднения кровотоку.

Гемическая гипоксия в раннем неонатальном периоде может быть обусловлена анемией, изменением сродства гемоглобина к кислороду, а также гемоглобинопатией. Причиной транзиторной гемической гипоксии являются негемолитическая анемия вследствие кровотечения в антенатальном периоде, гемолитическая болезнь, геморрагический синдром, повышение вязкости крови, полиглобулия и дефицит 2,3-дифосфоглицерата.

Персистирующая гемическая гипоксия может быть обусловлена врожденной гемолитической анемией вследствие доминантно наследуемой эритропатии, врожденной коагулопатией, врожденной метгемоглобинопатией или врожденной гемоглобинопатией.

В патогенезе гемической гипоксии основное значение принадлежит нарушению кислородотранспортной функции крови. Гемический компонент системы кислородного снабжения у взрослых обеспечивает значительную компенсацию ее функциональных расстройств при различных формах негемической гипоксии. В периоде новорожденности гипоксия любого вида сопровождается снижением продукции 2,3-дифосфоглицерата и АТФ в эритроцитах, что сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина влево и тем самым ухудшает оксигенацию тканей, замыкая порочный круг гемической гипоксии.

Клеточная гипоксия обусловлена в первую очередь нарушениями процессов метаболизма нервной ткани, накоплением продуктов катаболизма или дефицитом субстратов аэробного или анаэробного гликолиза. Кроме того, к возникновению клеточной гипоксии predisполагают сдвиги физико-химических характеристик нейронов при гипергидратации нервной ткани, нарушения транспорта калия, натрия, кальция и других элементов, принимающих участие в функционировании нервных клеток. Все это ведет к развитию транзиторной клеточной гипоксии.

Персистирующая клеточная гипоксия может быть связана с врожденными ферментопатиями, нарушающими процессы аэробного метаболизма.

Основным в патогенезе клеточной гипоксии является расстройство различных видов обмена в нервных клетках, что непосредственно отражается на их функционировании и созревании. Не исключено, что именно гипоксия этого типа довольно быстро приводит к возникновению порочного круга «метаболических расстройств» нервной ткани и вызывает ее необратимые изменения.

## 6. Мониторный контроль и клинико-функциональная диагностика гипоксии у новорожденных

И. Вялимэки, Х. Корвенранта,  
П. Керо (Финляндия),  
Д. А. Ходов, Л. Д. Мочалова (СССР)

Мониторный контроль должен обеспечивать такое наблюдение за состоянием новорожденного, которое позволяло бы своевременно и оптимально провести необходимое лечение.

Современный уровень развития медицинской техники позволяет осуществлять мониторный контроль только за состоянием первых двух компонентов СКСМ — респираторным и гемодинамическим.

Мониторный контроль за состоянием респираторного компонента СКСМ включает регистрацию давления внутри пищевода, длительности дыхательного цикла и частоты дыхания и уровня напряжения газов крови.

Целесообразность измерения давления в пищеводе обусловлена тем, что его изменения связаны тесной корреляционной зависимостью с колебаниями внутриплеврального давления. По данным финских исследователей, разница между максимальными значениями внутрипищеводного давления ( $P_n$ ) во время вдоха и выдоха может быть использована при оценке степени тяжести респираторного дистресс-синдрома. Чем меньше податливость грудной клетки, тем больше требуется энергетических затрат на дыхание, тем выше величина  $P_n$ .

Мониторное измерение давления внутри пищевода используется финскими коллегами и для оптимизации режима вентиляции при синдроме дыхательных расстройств. В начале лечения синдрома дыхательных расстройств давление вентилятора в конце выдоха и на высоте вдоха должно быть высоким, так как в этот период податливость грудной клетки очень мала. По ходу лечения податливость грудной клетки повышается и необходимо снизить давление вентилятора, так как в противном случае затрудняется венозный отток и создается угроза развития отека мозга.

Регистрация длительности дыхательного цикла и частоты дыхания позволяет выявить периоды тахипноэ, свидетельствующие о дыхательных нарушениях, и установить тенденцию к возникновению периодов апноэ в сочетании с брадиаритмией или без нее. Этот способ мониторингового контроля не вызывает трудностей при

его реализации, так как может быть осуществлен с помощью различных неинвазивных методов, таких, как импедансная пневмография, регистрация давления в манжетке, расположенной на поверхности живота или грудной клетки, капнография и т. д.

В прошедшем десятилетии удалось добиться значительных успехов с помощью применения чрескожной регистрации напряжения газов крови — кислорода и углекислого газа. Если микроциркуляция не нарушена, между результатами прямого ( $P_{aO_2}$  и  $P_{aCO_2}$ ) и чрескожного ( $P_{ткO_2}$  и  $P_{ткCO_2}$ ) определения напряжения кислорода и углекислого газа имеется тесная корреляционная зависимость. В частности, у новорожденных детей результаты прямого и чрескожного определения  $PO_2$  хорошо согласуются друг с другом при уровне среднего давления от 4,65 до 8,65 кПа (35—65 мм рт. ст.) [250].

При нарушениях микроциркуляции, например при гипотензии, выраженной вазоконстрикции или после введения некоторых препаратов, корреляционная зависимость между результатами прямого и чрескожного определения напряжения газов исчезает [250]. На фоне гипоперфузии в сочетании с шоком  $P_{ткO_2}$  значительно ниже  $P_{aO_2}$ , а  $P_{ткCO_2}$  выше  $P_{aCO_2}$ . Этот факт может быть использован для раннего распознавания развития шока при различных патологических состояниях в периоде новорожденности.

Мониторный контроль гемодинамического компонента системы кислородного снабжения мозга у новорожденных детей включает регистрацию частоты пульса и ее вариабельности (лабильности сердечного ритма), измерение длительности систолы и определение показателей артериального давления.

У новорожденных без органической патологии гемодинамического компонента при гипоксии электрокардиограмма может быть такой же, как и у здоровых детей. Нарушения процессов реполяризации и выраженная тенденция к брадикардии связаны с тяжелой гипоксией. У детей с расстройствами дыхания изменения на электрокардиограмме могут свидетельствовать о перегрузке левого желудочка из-за расширенного артериального протока [54, 249].

Лабильность сердечного ритма при минимальных изменениях на ЭКГ связана с тяжестью расстройств дыхания отрицательной корреляционной зависимостью. Вариабельность частоты пульса минимальна при необратимых патологических изменениях в мозге, несовместимых с жизнью [133]. Но даже при крайне низкой вариабельности частоты пульса с помощью спектрального анализа сердечного ритма можно выделить респираторный и другие ее компоненты. Низкий уровень лабильности сердечного ритма указывает на снижение активности вегетативного контроля. Вариабельность частоты пульса остается неизменной при аспирационном синдроме и пневмонии; она не связана с напряжением кислорода в крови.

Длительность систолы зависит от сократимости миокарда [104]. Измерение длительности систолы методом ультразвуографии позволяет обеспечить мониторинг наблюдение неинвазивным путем. Изменения этого параметра можно выявить в процессе непрерыв-

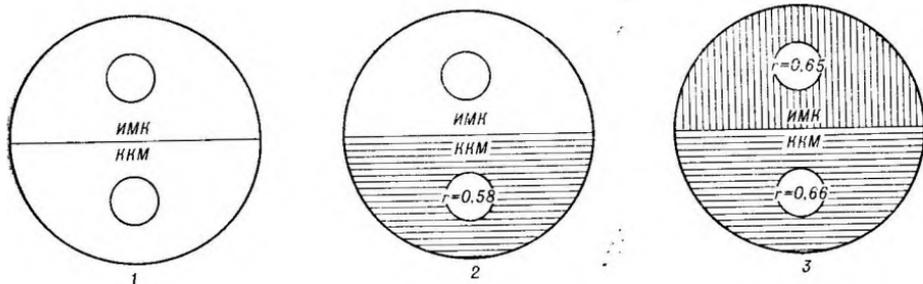


Рис. 22. Динамический контроль мозгового кровообращения в первые сутки жизни у здоровых (1), перенесших легкую (2) и тяжелую (3) гипоксию доношенных детей. Условные сокращения:  $r$  — коэффициент корреляции с уровнем систолического давления; ИМК — интенсивность мозгового кровотока; ККМ — количество крови в мозге.

ной регистрации электромеханической систолы как времени между зубцом  $P$  на ЭКГ и началом пульсовой волны на аортограмме или в процессе импедансной кардиографии [70]. Сократимость миокарда, по-видимому, мало изменяется при синдроме дыхательных расстройств, но в значительной степени нарушается при кардиогенном шоке [70].

Показатели артериального давления зависят от зрелости новорожденного ребенка [231]. Мониторное наблюдение за показателями артериального давления имеет большое значение при лечении детей с расстройствами дыхания, при септических состояниях, нарушениях общего и мозгового кровообращения. Артериальная гипотензия характерна для тяжелых расстройств дыхания, кардиогенного и септического шока [70]. При острой асфиксии, на фоне повышенной двигательной активности или судорог, возможны резкие изменения артериального давления. Гипоксия приводит к нарушению динамического контроля мозгового кровообращения, что создает предпосылки для развития кровоизлияний при резких колебаниях уровня артериального давления [25]. При анализе результатов мониторингового контроля артериального давления следует иметь в виду, что его нормальные величины не исключают гиповолемии и артериальная гипотензия сама по себе не является доказательством гиповолемии.

Мониторный контроль артериального давления у доношенных детей, перенесших гипоксию, имеет особое значение в первые сутки жизни. По данным Д. А. Ходова, у детей, родившихся в легкой гипоксии, оксигенация в первые сутки жизни сопровождается повышением систолического давления, что создает угрозу нарушения целостности сосудистой стенки (рис. 22). У детей, родившихся в тяжелой гипоксии, в первые сутки жизни артериальная гипотензия сочетается с церебральной гипоперфузией на фоне нарушения динамического контроля мозгового кровообращения. Все это требует учета данных мониторингового контроля артериаль-

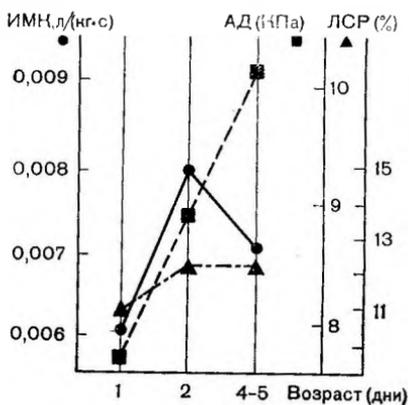
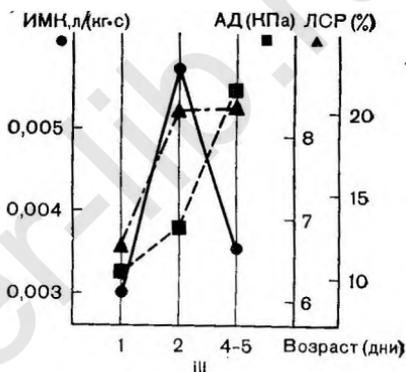
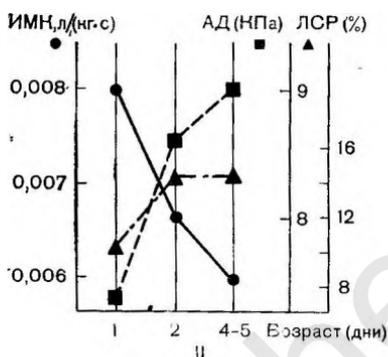


Рис. 23. Интенсивность мозгового кровотока (ИМК), систолическое давление (АД) и лабильность сердечного ритма (ЛСР) в раннем неонатальном периоде у доношенных новорожденных: здоровых (I), перенесших легкую гипоксию (II) и перенесших тяжелую гипоксию (III).



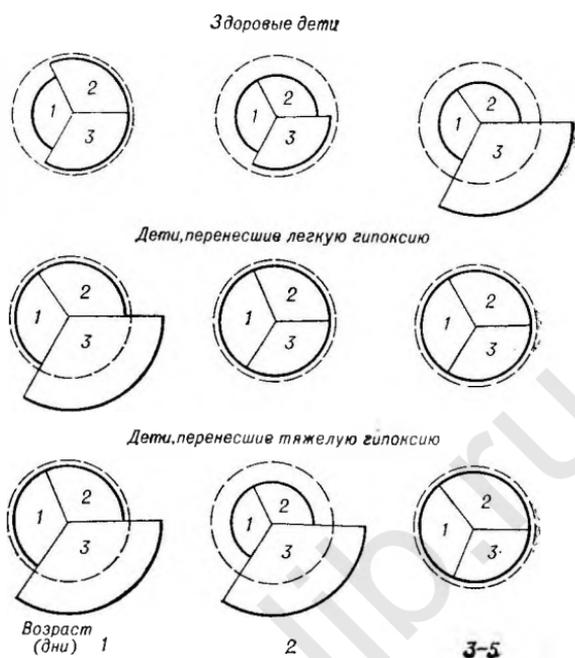
ного давления при оптимизации интенсивной (в том числе инфузионной) терапии в раннем неонатальном периоде (см. рис. 22).

Таким образом, для оценки эффективности и для оптимизации интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде кардиореспираторный мониторный контроль необходим, поскольку неправильное выполнение мероприятий интенсивной терапии (вентиляции, оксигенации, инфузионной терапии) чревато развитием ретролентальной фиброплазии, бронхолегочной дисплазии, нарушениями кровообращения и т. д. В то же время одного мониторного контроля недостаточно для решения клинико-функциональной диагностики.

Выявление и определение степени тяжести гипоксии начинается сразу после рождения. Если оценка состояния ребенка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни находится в диапазоне от 7 до 5, гипоксия расценивается как легкая, если оценка менее 4 — как тяжелая.

У детей, перенесших легкую гипоксию, изменения системы кислородного снабжения мозга связаны с нарушением метаболического контроля отдельных ее компонентов. Особенности метабо-

Рис. 24. Влияние оксигенации на длительность вдоха (1), интенсивность мозгового кровотока (ИМК) (2), лабильность сердечного ритма (ЛСР) (3) у здоровых и перенесших гипоксию новорожденных в раннем неонатальном периоде.



лического контроля респираторного, гемодинамического и цереброваскулярного компонентов СКСМ при оксигенации в раннем неонатальном периоде у доношенных детей, перенесших легкую гипоксию, были исследованы Д. А. Ходовым.

У новорожденных детей, перенесших легкую гипоксию, показатели состояния указанных компонентов СКСМ не отличаются от наблюдаемых у здоровых (рис. 23). Однако на протяжении всего раннего неонатального периода у детей, перенесших легкую гипоксию, ингаляция кислородно-воздушной смеси, содержащей 50—60% кислорода, не приводит к сокращению длительности вдоха, как у здоровых детей (рис. 24). В отдельных случаях у новорожденных, перенесших легкую гипоксию, оксигенация увеличивает дыхательный объем, что, вероятно, связано с устранением гипоксического угнетения дыхательного центра и симпатотоническим эффектом оксигенации на респираторный компонент системы кислородного снабжения мозга. Это позволяет предположить, что в патогенезе интранатальной респираторной гипоксии определенную роль играет снижение активности симпатических механизмов контроля дыхания, которые не являются зрелыми к моменту рождения.

Легкая гипоксия не приводит к заметному изменению уровня артериального давления, частоты пульса и сердечного ритма, характеризующих состояние гемодинамического компонента системы кислородного снабжения мозга (см. рис. 23). Метаболический контроль этого компонента на фоне оксигенации имеет ряд особен-

ностей. В первые сутки после рождения оксигенация сопровождается повышением систолического давления на 1,3—2,0 кПа (10—15 мм рт. ст.) и увеличивает лабильность сердечного ритма (см. рис. 24). Такой характер реакции гемодинамического компонента на оксигенацию свидетельствует о ее центральном симпатотоническом действии (повышении систолического давления) и периферическом ваготоническом (увеличение лабильности сердечного ритма) эффекте.

Объемные параметры мозгового кровообращения у детей, перенесших легкую гипоксию, в первые пять суток жизни не отличаются от нормальных; в первые сутки жизни у этих детей оказывается нарушен динамический контроль мозгового кровообращения, до вторых суток жизни не происходит становления метаболического контроля мозгового кровообращения при оксигенации. В первые сутки жизни в отличие от здоровых детей у перенесших легкую гипоксию количество крови в мозге оказывается связанным положительной корреляционной зависимостью с уровнем систолического давления, со вторых суток жизни эта зависимость исчезает. Указанное нарушение динамического контроля мозгового кровообращения свидетельствует о расстройстве гемодинамики в капиллярном русле, состоянии которого определяет кровенаполнение мозга. До пятых суток жизни у детей, перенесших легкую гипоксию, оксигенация не сопровождается уменьшением объемных параметров мозгового кровообращения, как у здоровых детей.

У доношенных детей, перенесших тяжелую гипоксию, в первые сутки жизни оксигенация не приводит к сокращению длительности вдоха или увеличению дыхательного объема, что говорит о нарушении метаболического контроля дыхания на фоне оксигенации (см. рис. 24). Изменения гемодинамического компонента системы кислородного снабжения мозга у таких больных связаны с артериальной гипотензией: систолическое давление не превышает 6,5 кПа (50 мм рт. ст.), что на 1½ кПа меньше нормальных величин. Оксигенация в первые сутки жизни не приводит к повышению систолического давления, но сопровождается ростом лабильности сердечного ритма (см. рис. 23). По-видимому, в патогенезе тяжелой гипоксии важное значение принадлежит угнетению центральных симпатических механизмов контроля гемодинамического компонента.

У детей рассматриваемой группы в первые сутки жизни объемные параметры мозгового кровообращения значительно ниже, чем у здоровых и перенесших легкую гипоксию (табл. 8). Не только количество крови в мозге, но также интенсивность мозгового кровотока связаны положительной корреляционной зависимостью с уровнем систолического давления, что говорит о выраженном расстройстве динамического контроля мозгового кровообращения и угнетении механизмов, изменяющих просвет сосудов для обеспечения адекватного кровоснабжения нервной ткани. У этих же детей оказывается высоким сосудистое сопротивление мозга, что должно быть связано с гипергидратацией нервной ткани. Как и у

Таблица 8

Показатели общего и мозгового кровообращения в 1-е сутки жизни у здоровых и перенесших гипоксию доношенных детей

Показатели мозгового и общего кровообращения	У здоровых детей	У детей, перенесших легкую гипоксию	У детей, перенесших тяжелую гипоксию
Интенсивность мозгового кровотока (л/(кг·с))	0,0061±0,00054	0,0083±0,001	0,0034±0,00037
Количество крови в мозгу (л/кг)	0,064±0,0057	0,067±0,008	0,043±0,0045
Сосудистое сопротивление мозга (КПа (л/(кг·с)))	1250±130	1037±199	1915±183
Систолическое давление (КПа)	7,83±0,21	7,44±0,47	6,25±0,19

здоровых, в первые сутки жизни у детей, перенесших тяжелую гипоксию, оксигенация не приводит к уменьшению объемных параметров мозгового кровообращения.

Терапия, направленная на дегидратацию нервной ткани, в первые двое суток жизни способствует повышению уровня систолического давления, увеличению объемных параметров мозгового кровообращения, а также нормализации динамического контроля мозгового кровообращения и метаболического контроля дыхания и кровообращения на фоне оксигенации (см. рис. 23). Во вторые сутки жизни после внутривенной капельной инфузии раствора декальцинированного желатиноля и сорбитола систолическое давление возросло до 6,8 кПа и более высоких величин. Оксигенация уже не приводила к повышению систолического давления, но еще сопровождалась увеличением лабильности сердечного ритма.

О нормализации динамического контроля мозгового кровообращения свидетельствует исчезновение корреляционной зависимости между уровнем систолического давления и объемными параметрами мозгового кровообращения. Оксигенация во вторые сутки жизни, как и у здоровых детей, сопровождалась уменьшением объемных параметров мозгового кровообращения на 30% от исходной величины (см. рис. 23).

По клиническим показаниям в связи с улучшением состояния детей указанная терапия была прекращена с третьих суток жизни. С этого времени оксигенация не влияла на длительность вдоха, объемные параметры мозгового кровообращения и не увеличивала лабильности сердечного ритма, что говорит о повторном нарушении метаболического контроля системы кислородного снабжения мозга на фоне оксигенации (см. рис. 24).

У детей, перенесших гипоксию при рождении, с первых суток жизни выявляются нарушения неврологического статуса, поэтому

Таблица 9

## Динамика клинико-неврологического статуса в раннем неонатальном периоде

## Соматический статус

Симптомы (степень выраженности)	Возраст (дни жизни)
Состояние — удовлетворительное, ослабленное, средней тяжести, тяжелое, крайне тяжелое	
Окраска кожных покровов — розовая, периоральный цианоз, цианоз лица, общий цианоз	
Окраска конечностей — розовая, мраморная, дистальный цианоз, акроцианоз	
Иктеричность — нет, субиктеричность, выраженная иктеричность	
Отечность — нет, локальная, конечностей, диффузная, генерализованная	
Токсическая эритема — нет, единичная, распространенная, генерализованная	
Пиодермия — нет, единичная, генерализованная	
Форма грудной клетки — нормальная, западение, выбухание, втяжение межреберий	
Характер дыхания — пуэрильное, жесткое, сухие хрипы, влажные хрипы	
Частота дыхания — от 40 до 60, от 60 до 90, более 90, менее 40 в мин	
Частота пульса — от 100 до 140, более 140, менее 100 уд/мин	
Систолическое давление — более 60, от 50 до 60, менее 50 мм рт. ст.	
Размеры печени — норм., не более +2 см, более +2 см	
Характер вскармливания — грудное, смешанное, через соску, через зонд	

## Неврологический статус

Состояние ликворной системы	Возраст (дни жизни)
Размер окружности головы — до 33, до 37,5, более 38 см	
Размеры большого родничка — 0,5—3, менее 0,5×0,5 см, более 4×4 см	
Размеры малого родничка — 0,5×0,5 — (1×1), менее 0,5×0,5, более 1×1 см	
Состояние сагиттального шва — закрыт, расширен, открыт	
Состояние родничков в покое — выполнение, западение, набухание, напряжение	
Состояние родничков при крике — выполнение, западение, набухание, напряжение	
Состояние венозной сети — нормальная, усилена, набухание вен	
Форма головы — нормальная, долихоцефалия, брахецефалия, башенная	
Положение глазных яблок — нормальное, экзофтальм, экзофтальм	

№ пары нервов	Черепно-мозговая иннергация	Возраст (дни жизни)
II—IV III	Рефлекс Пейпера — живой, усилен, ослаблен, нет Диаметр зрачков в мм — (2—4) — нормальный, мидриаз, миоз	
II, III	Реакция зрачков на свет — живая, вялая, нет, извращена	
III	Птоз — нет, непостоянный, постоянный	
III	Положение глазных яблок — нормальное, экзофтальм, эндофтальм	
III	Расходящееся косоглазие — нет, непостоянное, постоянное	
III	Анизокория — нет, непостоянная, постоянная	
VI	Сходящееся косоглазие — нет, кратковременное, постоянное	
VI	Симптом Мажанди: нет, кратковременный, постоянный	
V	Корнеальный рефлекс — живой, вялый, нет	
V, VII V	Рефлекс с переносицы — живой, вялый, нет Положение нижней челюсти — нормальное, опущена, свисает	
V, VII V, VII XII	Хоботковый рефлекс — живой, усилен, снижен, нет Сосательный рефлекс — активный, вялый, нет	
V, VII VII	Поисковый рефлекс — живой, усилен, вялый, нет Симптом Белля — нет, есть	
VII	Подергивания верхнего века — нет, при крике, в покое (единичные, частые)	
VII	Симптом Менделя — нет, есть	
VIII	Нистагм — нет, при повороте головы, спонтанный — горизонтальный, вертикальный, ротаторный — мелкоразмахистый, крупноразмахистый — кратковременный, длительный, постоянный	
VIII	Рефлекс Моро — живой, усилен, снижен, «спонтанный»	
IX, X	Глотательный рефлекс — не изменен, дисфагия, афагия	
IX, X	Срыгивание — нет, редкое, частое, рвота, рвота фонтаном	
X	Положение мягкого неба — нормальное, свисает	
XI	Защитный рефлекс АНН—Даргассаэ — полный, редуцированный, нет	
XII	Положение языка: по средней линии, отклонен при крике, в покое	

### Двигательная сфера

Поза — флексорная, слабо флексорная, лягушки, собачки, фехтовальщика, боксера, опистотонус  
 Положение головы — физиологическое, приведена к плечу, запрокинута  
 Положение кистей рук — сжаты в кулачки, флексия пальцев, туленья, когтистая лапка  
 Положение стоп — физиологическое, свисание, пяточное, варусное, валюсное

Двигательная активность — движения активные, вялые, скользящие, отсутствуют  
 Мышечный тонус в руках — физиологический, гипотония, гипертония, атония  
 Мышечный тонус в ногах — физиологический, гипотония, гипертония, атония

## Общемозговые симптомы

Реакция на осмотр — живая, возбужденная, вялая, отсутствует  
 Сила крика — громкий, ослабленный, слабый, отсутствует  
 Длительность крика — короткий, продолжительный, вскрикивания  
 Характер крика — эмоциональный, монотонный, раздраженный, пронзительный, гнусавый, стонущий  
 Симптом широко раскрытых глаз — отсутствует, кратковременный, длительный  
 Симптом остановившегося взора — отсутствует, кратковременный, длительный  
 Симптом плавающих движений глазных яблок: отсутствуют, редкие, частые  
 Симптом Арлекина — отсутствует, в положении на боку, на спине

## Нервнорефлекторная возбудимость

Симптом Ильцо (при ударе по грудине) — легко возбудимый, нет, тремор, судороги  
 Тремор подбородка — нет, при крике, в покое  
 Длительность — кратковременный, длительный, постоянный  
 Тремор рук — нет, при крике, в покое  
 Длительность — менее 30 с, более 30 с, постоянный  
 Амплитуда — менее 4 мм, более 4 мм  
 Тремор ног — нет, при крике, в покое  
 Длительность — менее 30 с, более 30 с, постоянный  
 Амплитуда — менее 4 мм, более 4 мм  
 Гиперестезия — нет, умеренная, выраженная  
 Спонтанные вздрагивания — нет, редкие, частые  
 нет, клонические, тонические, клонико-тонические  
 горметония  
 Судороги | моно-, геми-, генерализованные  
 рук, ног, лица, головы  
 во сне, в состоянии бодрствования  
 изолированные, с криком, с поворотом головы и  
 глаз, вегетативные  
 однократные, реже 3 раз в сутки, чаще 3 раз в  
 сутки  
 Длительность — менее 30 с, более 30 с

№ пары нервов	Спинномозговая иннервация	Возраст (дни жизни)
C <sub>1-3</sub>	Кривошея — нет, есть	
C <sub>2-3</sub>	Симптом падающей головы — нет, есть	
C <sub>3-4</sub>	Симптом Коферата (нарушения дыхания) — нет, есть	
C <sub>5</sub>	Симптом короткой шеи — нет, есть	

№ пары нервов	Спинальная иннервация	Возраст (дни жизни)
C <sub>5</sub>	Симптом вялых плеч — нет, есть	
C <sub>5-6</sub>	Симптом Коллонтай (свисающей ручки) — нет, есть	
C <sub>5-6</sub>	Симптом Новика (кукольной ручки) — нет, есть	
C <sub>5-6</sub>	Симптом Фолькмана (пронаторная контрактура) — нет, есть	
C <sub>5</sub> — T <sub>1</sub>	Объем движений в руках — без ограничений, ограничен, неподвижные	
C <sub>7-8</sub>	Рефлекс с мизинца (Андре — Тома) — есть, нет	
C <sub>7-8</sub>	Хватательный рефлекс Робинсона — полный, неполный, нет	
L <sub>1-4</sub>	Рефлекс Переза — живой, редуцированный, нет	
L <sub>1-4</sub>	Рефлекс Галанта — живой, усиленный, вялый, нет	
L <sub>1-4</sub>	Рефлекс Бауэра — спонтанное, ползание, с опорой, отталкивание, нет	
L <sub>5</sub> — S <sub>2</sub>	Рефлекс опоры — на всю стопу, пальчики, боковую поверхность, нет	
S <sub>2-3</sub>	Рефлекс отталкивания — живой, усиленный, вялый, нет	
L <sub>5</sub> — S <sub>2</sub>	Рефлекс автоматической ходьбы — живой, усиленный, вялый, нет	
S <sub>2-3</sub>	Объем движений в ногах — в полном объеме, ограничено, нет движений	
S <sub>2-3</sub>	Симптом кукольной ножки — нет, есть	
L <sub>2</sub> — S <sub>1</sub>	Коленный рефлекс — обычный, тонический, качательный, инвертированный, нет живой, усилен, расширение рефлексогенных зон, нет	
L <sub>5</sub> — S <sub>1</sub>	Рефлекс Општейнгейма — живой, усилен, гиперрефлексия, вялый, нет	
L <sub>5</sub> — S <sub>1</sub>	Рефлекс Гордона — живой, усилен, расширение зон, вялый, нет	
L <sub>5</sub> — S <sub>1</sub>	Подожвенный рефлекс — тыльный, сгибательный, знак веера, подошвенный, сгибательный, нет при раздражении, «спонтанный» без отдергивания ноги, с отдергиванием, с клонусом живой, усилен, вялый, нет	
L <sub>5</sub> — S <sub>2</sub>	Клонус стоп — нет, вызывается, спонтанный на стороне раздражителя, контралатерально	
L <sub>6</sub> — S <sub>1</sub>	Рефлекс Веркома (нижний охватывающий) — живой, вялый, нет	
S <sub>2-3</sub>	Приапизм — нет, есть	
S <sub>2-3</sub>	Симптом «проколотого мяча» (западения ягодич) — нет, есть	

учет динамики клинико-неврологического статуса в раннем неонатальном периоде приобретает особое значение как для выбора лечения, так и для оценки его эффективности.

Для удобства учета динамики клинико-неврологического статуса в раннем неонатальном периоде Д. А. Ходовым, проф. Н. П. Шабаловым, Л. Д. Мочаловой и В. И. Чулковой разработана соответствующая схема, представленная в табл. 9. В отличие

от схем неврологического обследования новорожденных детей в данном случае для каждого симптома или признака приведены градации таким образом, чтобы в любом варианте врач выбрал одну градацию для каждого симптома в соответствии с состоянием ребенка. Это повышает возможность воспроизводимости описания разными врачами и тем самым обеспечивает его надежность и точность. В схеме предусмотрен учет асимметрии отдельных симптомов: в таких случаях графы симптомов разделены на две половины.

Наличие градаций различных симптомов и признаков упрощает обработку данных обследования большого числа больных при выявлении наиболее значимых неврологических симптомов.

Учет динамики клинико-неврологического статуса в раннем неонатальном периоде позволяет лишь определить степень нарушений кислородного снабжения мозга. Для выбора патогенетической терапии особое значение имеет клинико-функциональная характеристика каждого из компонентов системы кислородного снабжения мозга.

Функциональная диагностика респираторного компонента базируется на анализе особенностей его динамического и метаболического контроля, что предполагает определение параметров, характеризующих состояние внешнего дыхания, к которым относятся дыхательный объем (количество воздуха, проходящего через легкие за один дыхательный цикл), минутный объем дыхания (вентиляция), т. е. объем воздуха, проходящего через легкие за 1 мин, скорость вдоха (отношение объема вдоха к его длительности) и показатель структуры дыхательного цикла (отношение длительности выдоха к длительности вдоха).

Измерение этих параметров в спокойном состоянии, а также на фоне изменений условий динамики газообмена (вентиляции с положительным давлением на выдохе или при отрицательном давлении вокруг грудной клетки), а также метаболического состава крови или нервной ткани в значительной степени способствует решению вопроса о виде гипоксии (при гиповентиляции вероятность респираторной гипоксии существенно возрастает). Если показатели вентиляции — дыхательный объем и минутный объем дыхания — не отличаются от нормальных, но нарушен один из типов контроля дыхания, то можно предполагать, что респираторная гипоксия транзиторная. Нормализация контроля дыхания свидетельствует об эффективности проводимой терапии, что может быть использовано для ее оптимизации.

Функциональная диагностика гемодинамического компонента СКСМ включает характеристику состояния общей гемодинамики, оценку деятельности сердца и анализ сердечного ритма.

О состоянии общей гемодинамики судят по величинам таких параметров, как показатели артериального давления (систолическое, среднее и диастолическое), объем циркулирующей крови и величина периферического сопротивления (отношение среднего уровня артериального давления к минутному объему, т. е. коли-

честву крови, поступающему из левого желудочка в большой круг кровообращения за 1 мин).

В характеристику состояния общей гемодинамики могут входить и другие показатели: гематокрит, онкотическое давление плазмы и т. д., а также данные рентгенологического, эхокардиографического и фонокардиографического обследования, значение которых особенно велико при врожденных пороках сердца и сосудов.

Оценка деятельности сердца базируется в основном на данных электрокардиографического обследования, позволяющих выявить перегрузку различных отделов сердца, нарушения проводимости, предсердные и желудочковые экстрасистолы.

Анализ сердечного ритма предполагает многократное измерение длительности последовательных сердечных сокращений. Величина, обратная длительности одного сердечного сокращения, является «мгновенной» частотой пульса: если бы в течение минуты все сердечные сокращения были одинаковы по длительности, то частота пульса в этом случае была бы равна мгновенной.

Составление набора мгновенных частот пульса позволяет определить вариабельность частоты пульса, характеризующую ширину диапазона изменений мгновенной частоты пульса. Чем больше вариабельность частоты пульса или лабильность сердечного ритма, определяемая отношением разности максимальной и минимальной мгновенной частоты пульса к ее среднему значению, тем более выражена активность вагальных механизмов сердечного ритма. Изменение лабильности сердечного ритма при оксигенации в раннем неонатальном периоде может быть использовано для выявления нарушений метаболического контроля общего кровообращения: у здоровых доношенных детей оксигенация с третьих суток жизни увеличивает лабильность сердечного ритма.

Функциональная характеристика цереброваскулярного компонента включает оценку объемных параметров мозгового кровообращения и величину сосудистого сопротивления мозга, а также изменение этих показателей при вариации уровня артериального давления, оксигенации и т. д., выявление и определение локализации патологического очага (гематомы, кровоизлияния в желудочки и т. д.) и измерение внутричерепного давления.

Среди объемных параметров, характеризующих состояние мозгового кровообращения, как у взрослых, так и у новорожденных детей, основными являются интенсивность мозгового кровотока (количество крови, проходящее через сосуды области мозга единичной массы в единицу времени), количество крови в мозге (объем крови в сосудах мозга единичной массы) и сосудистое сопротивление мозга (отношение величины систолического давления к интенсивности мозгового кровотока).

В последнее время активно разрабатываются методы определения локализации патологического очага при нарушении мозгового кровообращения у новорожденных детей. Сейчас с этой целью используются методы ультразвунографии, помогающие уточнить

локализацию кровоизлияния, компьютерной томографии, выявляющей изменение формы желудочков, и другие. Пока такого рода обследования представляют значительные трудности из-за отсутствия данных о диагностической значимости результатов применения этих методов при различных патологических состояниях.

Функциональная характеристика гемического компонента предполагает определение таких параметров, как объем циркулирующих эритроцитов, гематокрит, онкотическое давление плазмы, содержание гемоглобина, в том числе уровень фетального гемоглобина, число эритроцитов, уровень 2,3-ДФГ и других органических фосфатов, влияющих на положение кривой диссоциации оксигемоглобина.

Если нет респираторных и гемодинамических нарушений, косвенной характеристикой состояния гемического компонента будут показатели напряжения кислорода при его прямом или чрескожном определении.

Функциональная характеристика клеточного компонента СКСМ в раннем неонатальном периоде, как и у взрослых, представляет наибольшие трудности. Нет сомнения в том, что для исключения метаболической (клеточной) гипоксии необходимо располагать данными не только об активности ферментов, принимающих участие в процессе переноса электронов внутри клетки, но и об уровне отдельных компонентов аэробного метаболизма и связанного с ним гликолиза. Дальнейшее исследование особенностей нейрогуморального контроля клеточного компонента в раннем неонатальном периоде позволит оценить диагностическую значимость определения уровня гормонов щитовидной железы, непосредственно влияющих на кинетику реакций окислительного фосфорилирования.

В клинической практике для функциональной характеристики клеточного компонента у новорожденных детей наиболее удобными являются методы экспресс-определения уровня глюкозы, лактата, пирувата и других компонентов углеводного обмена, позволяющие устранить возможность гипогликемических и гипергликемических состояний и связанных с ними нарушений метаболизма нервной ткани.

## 7. Биохимические параметры гипоксии плода и новорожденного

К. О. Райвио (Финляндия),  
А. Г. Антонов, Т. Я. Сафонова (СССР)

В условиях недостаточного снабжения тканей кислородом для удовлетворения потребностей метаболизма начинается цепь биохимических и физиологических изменений, цель которых — обеспечить оптимальную функцию и по возможности интактное восстановление организма после окончания периода кислородной недостаточности. На клеточном уровне такие изменения включают переход энергетического метаболизма на анаэробный путь, увеличение утилизации энергетических субстратов и прекращение синтетических процессов. При более тяжелом или более продолжительном дефиците кислорода поддержание достаточных уровней богатых энергией фосфатных соединений, особенно АТФ, оказывается невозможным, что ведет к более глубоким нарушениям клеточной функции, неспособности поддерживать ионное равновесие и в конечном итоге к гибели клетки.

На уровне целого организма при недостаточном снабжении кислородом жизненно важных органов запускаются физиологические механизмы, которые нацелены на сохранение функции и жизнеспособности этих органов. Дыхание становится быстрым и глубоким, увеличивается сердечный выброс, и кровоток перераспределяется так, чтобы мозг, миокард и надпочечники получали оксигенированной крови больше, чем при обычных условиях. Эти ответные реакции хорошо развиты у плода и новорожденного [202].

Степень устойчивости различных тканей и органов к кислородному голоданию варьируют; изменения метаболизма тканей в ответ на гипоксию различаются как в количественном, так и в качественном отношении. Кроме того, хорошо известно, что организм плода и новорожденного гораздо более устойчив к гипоксии, чем взрослого человека. Как полагают, основными факторами повышенной выживаемости при аноксии у плодов и новорожденных являются запасы гликогена сердца и способность их организма поддерживать соответствующую концентрацию АТФ в мозге и сердце [80], но немаловажную роль играет также кардиоваскулярный ответ на гипоксию [202].

Цель этой главы — дать короткое представление о реакции организма плода и новорожденного на кислородное голодание на биохимическом уровне. Здесь мы приводим параметры, которые, как было подтверждено практикой, являются полезными в клини-

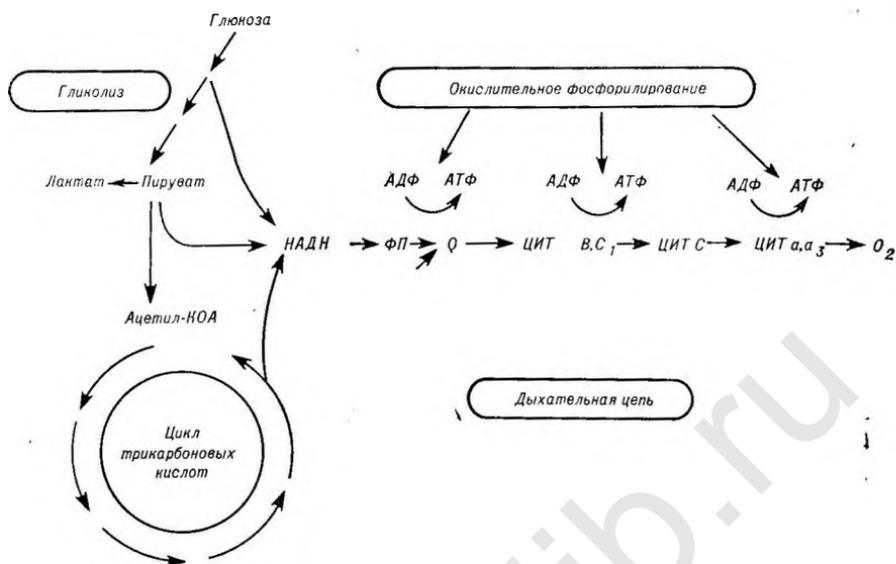


Рис. 25. Основные пути энергетического метаболизма.

ке в тех случаях, когда выявление гипоксии является проблемой. Утилизация кислорода в клетках млекопитающих происходит в митохондриях. Энергия, содержащаяся в основных метаболических субстратах, поступает в конечный общий путь окислительного фосфорилирования через НАДН, который образуется в гликолитическом пути при окислении пирувата в ацетил-КоА с помощью пируватдегидрогеназы или при окислении ацетил-КоА до  $\text{CO}_2$  и воды в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Реокисление НАДН сопряжено с синтезом АТФ в электронтранспортной цепи при фосфорилировании АДФ (рис. 25).

Поскольку кислород является акцептором электронов в конечном этапе электронтранспортной цепи, понижение содержания кислорода в митохондриях ниже «критического давления кислорода» ( $\sim 1-2$  мм рт. ст.) приводит к замедлению скорости всего процесса. В результате этого начинает накапливаться АДФ, поскольку он больше не превращается в АТФ. НАДН перестает реокисляться, и отношение НАД/НАДН в митохондриях начинает снижаться.

Снижение содержания окисленной формы никотинамидных коферментов является «узким местом» при гипоксии, так как выполняющая функцию переносчиков водорода, НАД, НАДФ и их восстановленные формы участвуют в процессах клеточного дыхания, которые при недостатке кислорода нарушаются в первую очередь. Результаты проведенного нами изучения содержания никотинамидных коферментов в тканях новорожденных крысят, дышавших в течение  $2\frac{1}{2}$  ч гипоксической газовой смесью с 4% содержащи-

ем кислорода, свидетельствовали о снижении уровня НАД и повышении НАДН по сравнению с таковыми в тканях интактных животных (табл. 10). Особенно значительными изменения были в ткани печени, вследствие чего соотношение НАД/НАДН в тканях подвергшихся гипоксии крыс снижалось почти вдвое по сравнению с контрольной группой [37].

Изменение содержания НАД-фосфатов при гипоксии в тканях новорожденных крысят было не столь выражено, как изменение в системе НАД—НАДН, хотя наблюдалась явная тенденция к снижению общего пула НАД-фосфатов, особенно в печени.

Изменение соотношения окисленных и восстановленных форм никотинамидных коферментов в свою очередь может явиться одной из причин нарушения протекания окислительно-восстановительных процессов в цикле трикарбоновых кислот и сопряженного с ним окислительного фосфорилирования, окисления жирных кислот и других путей обмена веществ, участвующих в адаптации организма к гипоксии.

Независимо от того, имеется в наличии кислород или нет, глюкоза превращается в пируват в гликолитическом пути; при этом на 1 молекулу глюкозы образуется 2 молекулы АТФ и 2 молеку-

Таблица 10

Содержание никотинамидных коферментов в тканях новорожденных крысят, дышавших гипоксической газовой смесью в течение 2 1/2 ч (в мкг на 1 г сырой массы тела; M ± m)

Ткань	Группа животных	НАД	НАДН	НАД+НАДН	НАД/НАДН	НАДФ	НАДФН	НАДФ+НАДФН	НАДФ/НАДФН
Мозг	Контроль	145,0 ± 9,17	42,0 ± 5,73	187,0 ± 10,20	3,4	12,0 ± 3,30	18,0 ± 4,14	30,0 ± 6,7	0,7
	Опыт Р	94,0 ± 20,13 < 0,05	86,0 ± 16,0 < 0,02	180,0 ± 18,80 > 0,5	1,1	7,0 ± 2,62 < 0,5	12,0 ± 1,86 < 0,5	19,0 ± 4,3 < 0,2	0,6 0,6
Печень	Контроль	364,0 ± 13,11	111,0 ± 14,42	475,0 ± 20,82	3,3	41,0 ± 4,83	62,0 ± 5,57	103,0 ± 8,0	1,1
	Опыт Р	253,0 ± 27,89 < 0,01	146,0 ± 14,21 < 0,2	400,0 ± 26,19 < 0,05	1,7	42,0 ± 8,0 > 0,5	38,0 ± 7,84 < 0,05	80,0 ± 10,11 < 0,1	1,1
Сердце	Опыт Р	459,0 ± 52,64 < 0,05	160,0 ± 12,65	619,0 ± 64,7	2,9	52,0 ± 9,21	56,0 ± 10,06	108,0 ± 21,99	0,9
	Контроль	339,0 ± 14,30 < 0,05	281,0 ± 18,09	620,0 ± 34,7 > 0,5	1,2	38,0 ± 5,14 < 0,5	44,0 ± 7,02 < 0,5	84,0 ± 9,4 < 0,5	0,9

Примечание: Р — по отношению к контрольной группе.

лы НАДН. При аэробных условиях пируват окисляется через ацетил-КоА и НАДН, образовавшийся в гликолизе, транспортируется в митохондрии для окисления; при этом производится дополнительно еще 36 молекул АТФ на 1 молекулу глюкозы. Когда кислорода не хватает для транспорта электронов, цитоплазматический НАДН больше не может окисляться в митохондриях. Вместо этого лактатдегидрогеназа (ЛДГ) превращает его в НАД при окислении пирувата в лактат — конечный продукт анаэробного гликолиза (см. рис. 25).

Когда митохондриальное дыхание снижается, метаболический поток по гликолитическому пути увеличивается (эффект Пастера). Это увеличение, очевидно, обусловлено активацией ключевого фермента гликолиза — фосфофруктокиназы, которая ингибируется АТФ и стимулируется АДФ и неорганическим фосфатом. Усиление активности гликолиза лишь частично компенсирует недостаток продукции энергии при анаэробных условиях и является невыгодным, так как увеличивает утилизацию глюкозы, что предъявляет повышенные требования к мобилизации запасов гликогена и приводит к усиленному потреблению глюкозы из крови.

Увеличенная продукция лактата при гипоксических состояниях зависит главным образом от сдвига в равновесии ЛДГ, обусловленного повышенным отношением цитоплазматических НАДН/НАД и увеличенным образованием пирувата в связи с активацией гликолиза. Отношение лактата к пирувату (Л/П) в крови отражает за некоторым исключением отношение внутриклеточного Л/П, которое в свою очередь отражает отношение цитоплазматических НАДН/НАД. Понятие «избыточный лактат» («excess lactate»), который представляет собой фракцию повышенного уровня молочной кислоты, не связанную с повышенным уровнем пирувата, является мерой анаэробного метаболизма [122]. Однако такая формулировка опирается на сомнительную теоретическую основу и подвергается критике.

АТФ — непосредственный источник энергии для большинства клеточных метаболических процессов. Он также является регулятором активности многих ферментов. Достаточная внутриклеточная концентрация АТФ — необходимое условие для клеточной функции и выживания, но для метаболической регуляции также важно отношение АТФ к другим адениновым нуклеотидам. Это отношение называется «адениновый заряд энергии» ( $\text{АТФ} + \frac{1}{2}\text{АДФ}/\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ}$ ) или «потенциал фосфорилирования» ( $\text{АТФ}/\text{АДФ} + \text{P}_n$ ) [83].

При гипоксии энергетический заряд снижается, поскольку фосфорилирование АДФ в АТФ нарушено. Это ведет к увеличению концентрации АМФ, который образуется из АДФ с помощью аденилаткиназы ( $2\text{АДФ} \rightarrow \text{АТФ} + \text{АМФ}$ ). Другое последствие — снижение общего пула адениновых нуклеотидов вследствие стимуляции катаболизма нуклеотидов. Это, как было нами установлено, происходит через АМФ-дезаминазу — энзим, который активируется при снижении энергетического заряда [159]. Продуктами этого

нарушенного пути должны быть инозинмонофосфат (ИМФ), инозин, гипоксантин, ксантин и мочевая кислота. Альтернативным путем катаболизма АМФ является первичное дефосфорилирование аденозина в инозин. Значение этого последнего пути заключается в том, что аденозин является сильнодействующим вазодилатором и, как было установлено, играет роль в защитной реакции миокарда [56], мозга [244] и, возможно, других тканей на гипоксию.

Адениновые нуклеотиды и ИМФ остаются внутри клетки, тогда как пуриновые нуклеозиды (аденозин, инозин) и основания (гипоксантин, ксантин, мочевая кислота) выходят в экстрацеллюлярное пространство. После окончания гипоксии отношения концентрации нуклеотидов — быстро, а размеры их пулов — более медленно, восстанавливаются. На этой стадии аденозин и гипоксантин могут быть повторно утилизированы для синтеза нуклеотидов («спасательный путь») при меньших энергетических затратах, чем синтез пуринов *de novo*.

Чувствительность пула АТФ к истощению недостаточна для того, чтобы считать ее ответственной за функциональные нарушения, связанные с гипоксией [92]. Например, повреждение функции мозга происходит, когда  $P_{aO_2}$  падает ниже 85 мм рт. ст. (ослабление темновой адаптации). Отношение НАДН/НАД и концентрации лактата в крови начинают увеличиваться при уровне  $P_{aO_2}$  ниже 50 мм рт. ст., когда может быть четко продемонстрировано ослабление функции мозга, но концентрация гипоксантина в плазме остается нормальной.

В мозге крыс расщепление фосфокреатина начинается при  $P_{aO_2} = 35$  мм рт. ст., за этим следует снижение концентрации АТФ, которое наблюдается приблизительно при 20 мм рт. ст. [213]. После тяжелой гипоксии у катетеризованных плодов овец повышенные уровни гипоксантина снижаются быстрее, чем уровни лактата, с полупериодом 25 и 85 мин соответственно (у взрослых свиней 40 и 85 мин соответственно) [224, 204].

Еще в 1916 г. Урро в крови у только что родившихся детей обнаружил низкие по сравнению со взрослыми показатели рН. В дальнейшем факт ацидотической реакции крови у плода был неоднократно подтвержден на основании изучения рН, резервной щелочности и концентрации молочной кислоты в крови.

В настоящее время умеренный метаболический ацидоз плода принято считать не патологическим состоянием, а своеобразным физиологическим условием его развития, связанным с особенностями обменных процессов. В пользу этого свидетельствует тот факт, что количество «кислых» продуктов, в частности, лактата, и в анте-, и в интранатальном периодах почти всегда выше в крови плода, чем в крови матери.

Такая закономерность объясняется усилением процессов анаэробного гликолиза в организме плода в условиях относительно низкого кислородного снабжения. Физиологический смысл этого явления заключается в повышении устойчивости плода к кислородному голоданию. Если бы в естественных условиях в крови

плода имело место нормальное или увеличенное количество щелочных валентностей, сродство его гемоглобина к кислороду снижалось бы больше, чем у взрослого. Наконец, ацидотический сдвиг, возникающий при усилении анаэробного гликолиза, наряду с другими факторами играет важную роль в раздражении дыхательного центра новорожденных [46].

В первые часы и дни жизни ребенка показатели газового и кислотно-щелочного гомеостаза являются отражением адаптационных изменений, происходящих в организме в процессе становления легочного дыхания.

Первые 15—30 мин жизни являются острой фазой адаптации, сопровождающейся вследствие прекращения фетоплацентарного кровообращения снижением напряжения кислорода в крови, повышением  $PCO_2$  и уменьшением pH. Через час после рождения  $PO_2$  в крови увеличивается до  $64 \pm 1,4$  мм рт. ст. ( $8,5 \pm 0,19$  кПа), а  $PCO_2$  снижается с  $58 \pm 1,38$  мм рт. ст. ( $7,7 \pm 0,18$  кПа) до  $29,5 \pm 1,43$  мм рт. ст. ( $3,9 \pm 0,19$  кПа). В последующие 7 дней средние значения  $PO_2$  в артериализованной капиллярной крови у здоровых доношенных новорожденных составляют примерно  $77,4 \pm 3,9$  мм рт. ст. ( $10,3 \pm 0,52$  кПа) [27]. Относительно низкое напряжение кислорода в крови в определенной мере компенсируется высокой степенью насыщения крови кислородом, что обусловлено физико-химическими свойствами фетального гемоглобина. Не исключено, что при несовершенной функции внешнего дыхания у новорожденных оксигемоглобин в легочных капиллярах имеет меньшие кислотные свойства, чем у детей более старшего возраста и взрослых. В то же время в тканевых капиллярах уменьшение фетального гемоглобина идет с меньшей скоростью в связи с его большим сродством к кислороду. Поэтому он хуже связывает ионы водорода, которые из тканей поступают в плазму, обуславливая метаболический ацидоз новорожденных. В происхождении последнего существенную роль играют также циркуляторные изменения.

Большинством авторов установлено, что в первые часы жизни в крови имеется декомпенсированный метаболический ацидоз. Ацидоз новорожденного может носить смешанный, респираторно-метаболический характер [14]. К концу первых — началу вторых суток жизни наблюдается респираторная компенсация ацидоза, и значения pH достигают 7,36. В течение последующих 3—4 дней показатели кислотно-щелочного состояния приближаются к таковым у взрослых [27].

Некоторые авторы отмечают нарастание степени метаболического ацидоза на 3—5-е сутки. Это связано, по-видимому, с тем, что системы, принимающие участие в регуляции кислотно-щелочного гомеостаза, в периоде новорожденности находятся в состоянии функциональной неустойчивости. В частности, в первые дни жизни недостаточно эффективны почечные механизмы поддержания кислотно-щелочного состояния.

Незрелость легочной системы, несовершенство почечной регуляции кислотно-щелочного гомеостаза являются факторами, кото-

рые во многом определяют состояние кислотно-щелочного состояния у преждевременно родившихся детей. Большинство авторов находят у недоношенных детей более глубокие изменения по сравнению с доношенными новорожденными. Здоровые недоношенные дети рождаются с явлениями декомпенсированного респираторно-метаболического ацидоза [14, 34]. К концу первых суток исчезает респираторный компонент, и наступает частичная или полная компенсация ацидоза. Malan с соавт. считают, что с первых часов жизни у недоношенных новорожденных преобладает декомпенсированный метаболический ацидоз, который сохраняется до конца второго месяца жизни [153].

Это явление получило название «позднего» метаболического ацидоза. По мнению большинства авторов, оно связано с недостатками вскармливания, в частности, с применением искусственных смесей, обогащенных белком. Однако не только характер вскармливания, но и условия выхаживания оказывают влияние на кислотно-щелочное состояние у недоношенных детей. Было показано, что вид выхаживания (в кроватке или кувезе) и температурный комфорт влияют на кислотно-щелочной статус.

В последние годы учение о кислотно-щелочном гомеостазе дополнилось сведениями о кислотно-щелочном состоянии эритроцитов. Несмотря на то что эритроциты в известном смысле являются рудиментарными клетками и выполняют специализированные функции, направленность обменных процессов в них аналогична таковой в клетках других тканей, о чем свидетельствует содержание в них электролитов и белков. Все это позволяет рассматривать эритроцит как своеобразную доступную для исследования клеточную модель.

Исследования КЩС плазмы и эритроцитов, проведенные в артериальной и артериализованной капиллярной крови здоровых взрослых людей [7, 24, 93], выявили следующие закономерности: внутриэритроцитарное рН ниже экстрацеллюлярного, напряжение углекислого газа практически одинаково в экстра- и интрацеллюлярной жидкости вследствие высокой диффузионной способности  $\text{CO}_2$ , негазовые компоненты КЩС внутри эритроцитов ниже, чем в плазме.

Нами проведено исследование показателей КЩС плазмы и эритроцитов артериализованной капиллярной крови у доношенных и недоношенных детей. В плазме параметры КЩС определялись методом Сиггарта — Андерсена на аппарате микро-Аstrup. На этом же приборе определяли показатели КЩС эритролизата по методу, описанному Gleichman с соавт. [93], в модификации М. Ф. Фейзуллы и А. Д. Бенцианова. Патофизиологический диагноз ставили с помощью диагностической номограммы (рис. 26). Номограмма позволяет определить 14 возможных вариантов патофизиологических нарушений КЩС плазмы и эритролизата и провести оценку достоверности полученных результатов (табл. 11).

При сравнительном исследовании показателей КЩС плазмы и эритролизата у здоровых доношенных и недоношенных детей

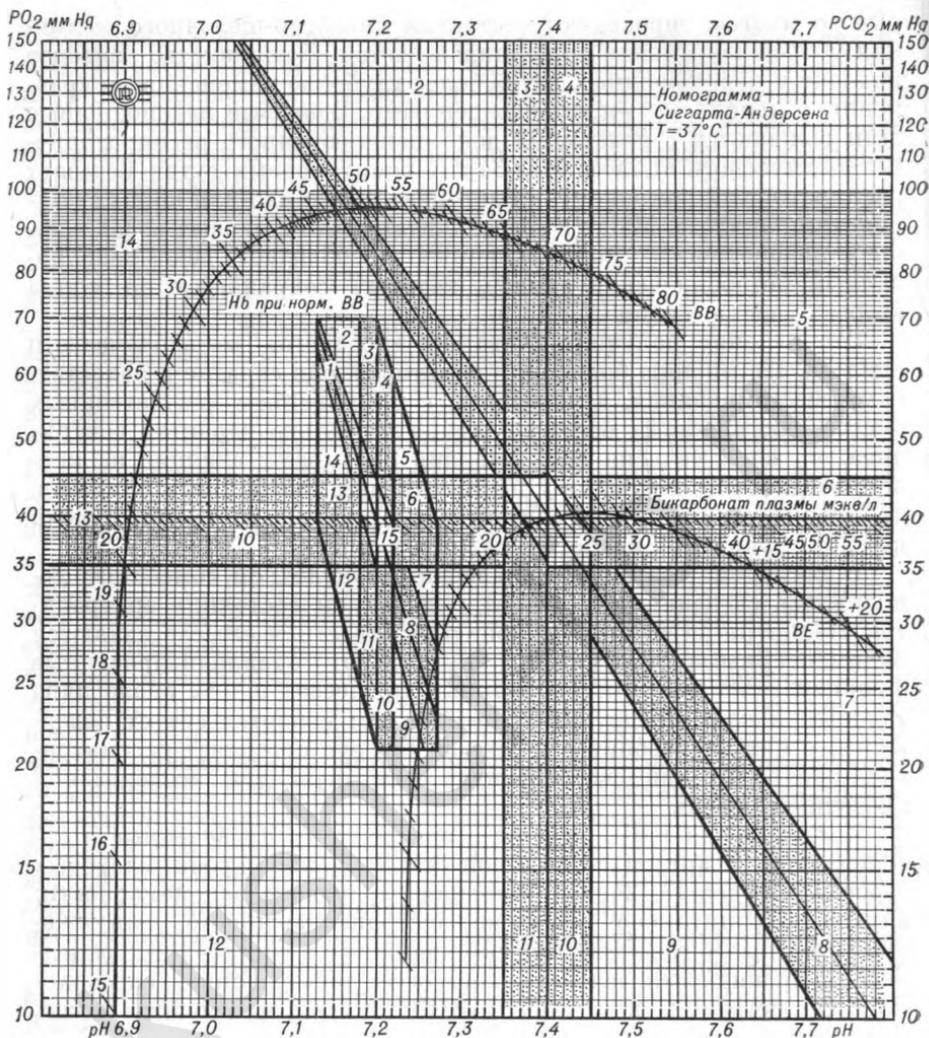


Рис. 26. Диагностическая номограмма для плазмы и эритролизата.

первых 5 дней жизни выяснилось, что у преждевременно родившихся детей как внеклеточно, так и внутриклеточно имеют место более выраженные ацидотические сдвиги.

Из табл. 12 видно, что средние величины КЩС плазмы и эритролизата у доношенных новорожденных в первые 5 дней жизни свидетельствуют о наличии у них компенсированного метаболического ацидоза, в то время как у доношенных детей и в плазме, и в эритролизате отмечается декомпенсированный метаболический ацидоз.

Таблица 11

## Варианты оценки КЩС плазмы и эритролизата (к номограмме, рис. 26)

№ зоны	Патофизиологический диагноз	Оценка эффективности компенсаторных процессов
0	Норма	—
1	Респираторный ацидоз	Неудовлетворительная метаболическая компенсация
2	» »	Удовлетворительная метаболическая компенсация
3	» »	Хорошая метаболическая компенсация
4	Метаболический алкалоз	Хорошая респираторная компенсация
5	» »	Удовлетворительная респираторная компенсация
6	» »	Неудовлетворительная респираторная компенсация
7	Смешанный алкалоз	Неудовлетворительная метаболическая и респираторная компенсация
8	Респираторный алкалоз	Неудовлетворительная метаболическая компенсация
9	» »	
10	» »	Хорошая метаболическая компенсация
11	Метаболический ацидоз	Хорошая респираторная компенсация
12	» »	Удовлетворительная респираторная компенсация
13	» »	Неудовлетворительная респираторная компенсация
14	Смешанный ацидоз	Неудовлетворительная респираторная и метаболическая компенсация

Таблица 12

## Показатели КЩС плазмы (пл) и эритролизата (эр) у доношенных и недоношенных детей первых 5 дней жизни

Показатели		Группы детей		Значение вероятности (P) при сравнении различий
		Доношенные n=16	Недоношенные n=26	
рН	пл	7,359±0,011	7,313±0,008	<0,005
	эр	7,184±0,006	7,158±0,007	<0,005
SB,	пл	18,56±0,29	18,22±0,38	>0,25
	эр	13,11±0,18	12,95±0,21	>0,25
BE,	пл	-7,03±0,38	-7,56±0,5	>0,1
	эр	-16,9±0,35	-17,48±0,34	>0,25
BB,	пл	38,62±0,3	39,13±0,48	>0,1
	эр	36,06±0,39	35,83±0,47	>0,25
AB,	пл	17,56±0,29	17,05±0,39	>0,1
	эр	12,1±0,19	11,94±0,15	>0,25
pCO <sub>2</sub> ,	пл	31,28±0,95	35,71±1,29	<0,005
	эр			
мм рт. ст.				

Компенсация эта достигается за счет дыхательного компонента; метаболический компонент у доношенных детей, как в экстра-, так и в интрацеллюлярной средах имеет тенденцию к более высоким значениям, однако решающую роль в найденном различии играет относительная зрелость дыхательной системы у детей, родившихся в срок.

Гипоксические состояния у недоношенных детей сопровождаются преимущественно ацидотическими сдвигами как во внеклеточной, так и во внутриклеточной биосферах организма. При этом чем тяжелее степень постгипоксических и гипоксически-травматических церебральных нарушений, тем выраженнее ацидотическая направленность как в экстра-, так и в интрацеллюлярной среде, в которой ацидоз сохраняется дольше.

Неоднородность изменений КЩС плазмы и эритролизата по патофизиологическим данным свидетельствует о разнонаправленности реакции во внеклеточной и внутриклеточной биосферах. В первые дни жизни разнонаправленные реакции у условно здоровых недоношенных детей практически не наблюдаются. Имеет место умеренно выраженный как экстра-, так и интрацеллюлярный ацидоз, связанный, по-видимому, с родовым стрессом и незрелостью регуляторных систем. В возрасте 4—5 дней разнонаправленные реакции носят характер типа внеклеточный ацидоз—внутриклеточный алкалоз, а в возрасте 11—20 дней преимущественно наблюдаются разнонаправленные реакции типа внеклеточный ацидоз—внутриклеточная нормонаправленность.

Указанная последовательность смены типов разнонаправленных реакций, очевидно, отражает единый компенсаторный процесс. На первом его этапе преобладают полярные разнонаправленные реакции (ацидоз—алкалоз), что дает возможность смягчить (сбуферировать) изменения во внутриклеточной и внеклеточной средах и препятствует развитию резких отклонений ацидотического или алкалотического характера. В этом, по-видимому, заключен физиологический смысл разнонаправленности реакции КЩС.

На втором этапе происходит нормализация внутриклеточного кислотно-щелочного состояния, что находит отражение в разнонаправленных реакциях типа внеклеточный ацидоз—внутриклеточная нормонаправленность. Наконец, завершается этот процесс нормализацией плазменных показателей КЩС.

В обеспечении разнонаправленных реакций важная роль, по-видимому, принадлежит дыхательной системе, так как большинство алкалотических сдвигов во внутриклеточной среде имеет респираторный генез. Следует отметить, что, несмотря на известную незрелость легочной ткани у недоношенных детей, которая клинически проявляется в самые первые дни жизни, в дальнейшем компенсаторные изменения респираторного компонента имеют большое значение в реакциях КЩС.

Включаются в коррекцию нарушений КЩС у недоношенных детей и почечные механизмы, о чем свидетельствует увеличение экскреции аммония в условиях искусственного и естественного

ацидоза (А. Г. Антонов). Однако почечная регуляция кислотно-щелочного гомеостаза у недоношенных детей по сравнению со взрослыми характеризуется инертностью, замедленностью ответной реакции.

По нашим наблюдениям, количество разнонаправленных реакций КЩС у условно здоровых недоношенных детей первых 2 мес жизни составило 26,55% от всех исследований. Факт наличия разнонаправленных реакций КЩС у преждевременно родившихся детей имеет большое практическое значение по следующим причинам. Во-первых, это ставит на повестку дня необходимость исследования КЩС не только в плазме или цельной крови, но и в эритролизате. Очевидно, что параллельные исследования КЩС в плазме и эритролизате дают наиболее объективное углубленное представление о состоянии кислотно-щелочного гомеостаза. Во-вторых, это еще раз напоминает врачу о недопустимости бесконтрольного назначения ощелачивающей терапии. Даже применение так называемых «ощелачивающих средств мягкого действия» (кокарбоксилаза, глутаминовая кислота) может принести вред, если их введение в организм совпадает с состоянием внутриклеточного алкалоза.

Интересно отметить, что у здоровых взрослых людей разнонаправленные реакции не наблюдаются; они появляются как компенсаторный механизм лишь при тяжелых заболеваниях, т. е. в экстремальных условиях. По-видимому, для преждевременно родившегося ребенка внеутробная жизнь сама по себе является экстремальной ситуацией, мобилизующей компенсаторные приспособительные механизмы. Следовательно, наличие разнонаправленных реакций КЩС в различных биосферах организма свидетельствует о напряженности функциональной гомеостатической системы, обеспечивающей относительное постоянство кислотно-щелочного состояния.

В таких условиях достаточно дополнительного повреждающего воздействия, чтобы функциональная система вышла из равновесия и развился срыв адаптации. Так, по мере нарастания степени тяжести церебральных нарушений гипоксического и гипоксически-травматического характера наблюдается уменьшение количества разнонаправленных реакций между экстра- и интрацеллюлярным КЩС, что свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей у тяжело больных детей.

Гипоксические и гипоксически-травматические поражения мозга у недоношенных детей сопровождаются ацидотическими изменениями в ткани мозга, о чем свидетельствует ацидоз в ликворе. О глубине ацидоза судили по результатам рН-метрии спинномозговой жидкости, которая была проведена у 44 недоношенных детей с церебральными нарушениями различной степени тяжести. Люмбальная пункция производилась с лечебной и диагностической целью в первые 10 дней жизни. Наряду с рН-метрией в ликворе определялась концентрация белка, сахара, хлоридов и железа (табл. 13).

Таблица 13

Биохимические показатели ликвора, КЩС плазмы (пл), эритролизата (эр) и газового состава крови ( $M \pm m$ ) у недоношенных детей в зависимости от степени церебральных нарушений

Показатели	п	Церебральные нарушения					
		I, легкой степени		II, средней/желой степени		III, тяжелой степени	
рН	пл	17	7,318±0,019	15	7,329±0,16 **	13	7,291±0,026 ***
	эр	15	7,155±0,021	11	7,166±0,014 **	13	7,109±0,026 ***
SB,	пл	16	19,12±0,71*	15	20,1±0,66 **	13	18,88±1,11
ммоль/л	эр	15	12,93±0,52 *	11	13,59±0,41**	13	12,2±0,82 ***
BE,	пл	16	-6,34±0,88 *	15	-5,15±0,92 **	13	-7,04±1,43 ***
ммоль/л	эр	15	16,44±0,67	11	-16,25±0,73 **	13	-18,27±1,35 ***
BB,	пл	16	40,59±1,29	15	42,06±0,99 **	13	40,04±1,39
ммоль/л	эр	15	34,27±1,22	11	37,14±0,93 **	13	33,5±1,87
AB,	пл	16	17,84±0,72	15	18,95±0,67 **	13	17,62±1,09
ммоль/л	эр	15	11,73±0,51 *	11	12,29±0,46 **	13	11,06±0,75 ***
рСО <sub>2</sub> ,		16	36,84±1,61 *	15	38,93±1,55	13	40,42±2,72 ***
мм рт. ст.							
рО <sub>2</sub> ,							
мм рт. ст.		4	56,25±2,46	8	59,63±3,82 **	11	49,82±3,56 ***
НbO <sub>2</sub> , %		4	84,5±2,25	8	86,75±2,4 **	11	75,09±4,88 ***
рН ликвора		17	7,349±0,012 *	15	7,284±0,015 **	13	7,211±0,02 ***
Белок, мг/л							
Глюкоза,		11	720,3±74,9	14	894,6±96,6 **	8	1132±157,9***
мг/л		9	537,8±59,6	12	506,7±30,5 **	8	445,0±32,7 ***
Хлориды,							
ммоль/л		5	189,13±1,59	6	190,37±8,15 **	5	214,03±7,57***
Железо,							
мкмоль/л		7	22,34±3,37	9	19,77±2,48**	3	22,34±3,79

\* Статистически значимая разница между показателями I и II групп.

\*\* Статистически значимая разница между показателями II и III групп.

\*\*\* Статистически значимая разница между показателями I и III групп.

При сравнении диагностической значимости перечисленных биохимических показателей с величиной рН ликвора оказалось, что последняя наряду с концентрацией белка является наиболее информативной в определении степени тяжести церебральных нарушений.

Если к тому же учесть, что определение рН ликвора чрезвычайно просто и занимает минимальное время по сравнению с определением белка, хлоридов, сахара и железа, то диагностическая ценность измерения рН спинномозговой жидкости значительно возрастает. Это не значит, что сведения о рН ликвора могут заменить данные о концентрации белка, сахара, хлоридов и железа, тем более что между этими показателями не обнаружено тесной коррелятивной связи, однако рН-метрия спинномозговой жидкости позволяет быстро (через 3—5 мин после пункции) и достаточно точно определить выраженность ацидоза, соответствующую степе-

ни тяжести церебральных нарушений. Так, при церебральных нарушениях легкой степени рН ликвора составлял  $7,349 \pm 0,012$ , при среднетяжелой степени соответственно  $7,284 \pm 0,015$  и при тяжелой —  $7,211 \pm 0,02$ . В клиническом аспекте самым низким значениям рН спинномозговой жидкости соответствовали симптомы глубокого угнетения центральной нервной системы. Важно отметить, что КЩС ликвора у недоношенных детей с церебральными нарушениями характеризуется своеобразной «автономностью», в пользу чего говорит отсутствие коррелятивной связи между показателями КЩС крови и ликвора, а также выраженность ацидоза в ликворе при нормальных значениях рН в плазме и эритролизате. Можно полагать, что подобная частичная «автономность» КЩС ликвора свойственна незрелому организму при гипоксических повреждениях центральной нервной системы, поскольку у детей старше 1 года при энцефалитических реакциях на фоне острой респираторно-вирусной инфекции [4] и у взрослых с внутримозговыми кровоизлияниями [13] в ответ на ацидоз в спинномозговой жидкости развивается дыхательный алкалоз в крови. Напротив, в группе недоношенных детей с церебральными нарушениями тяжелой степени, когда нередко имело место внутричерепное кровоизлияние, и в крови, и в ликворе наблюдался ацидоз, что, вероятно, отражает недостаточные компенсаторные возможности организма таких детей. Недостаточные компенсаторные возможности в первую очередь обусловлены, по-видимому, незрелостью метаболической регуляции мозгового кровообращения как у условно здоровых недоношенных, так и у недоношенных, перенесших внутричерепную травму, что было показано Ю. А. Мучаидзе и Л. Д. Мочаловой [18] в ходе изучения тонуса мозговых сосудов и кровенаполнения мозга при вдыхании различных газовых смесей.

Здесь уместно отметить, что система оценки по шкале Ангар, широко используемая в клинике как индикатор долгосрочного прогноза новорожденных детей, недостаточно хорошо коррелирует с показателями рН и дефицита оснований в артериальной крови пуповины при рождении. Только 19% детей с оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте менее 7 баллов имели значительный ацидоз (рН — 7,1, дефицит оснований — 13 ммоль/л) и, наоборот, только 14% детей с острым ацидозом имели оценку по шкале Апгар менее 7 на 5-й минуте [221].

Измерение истинного содержания  $O_2$  в крови — самый прямой метод для оценки снабжения кислородом тканей. В крови плода в норме значения  $P_aO_2$  находятся в пределах 20—25 мм рт. ст., т. е. значительно ниже по сравнению с нормой в постнатальном периоде. Поскольку критическое напряжение кислорода для окислительного фосфорилирования на уровне митохондрий составляет приблизительно 1—2 мм рт. ст., градиент диффузии у плода значительно меньше, чем в постнатальном периоде, так как даже на венозном конце капиллярной сети у взрослого средние значения  $PO_2$  составляют 35—40 мм рт. ст. В пределах, характерных для значений  $PO_2$  у плода, кривая диссоциации гемоглобина чрезмер-

но крутая, вследствие чего небольшие изменения  $PO_2$  вызовут большие колебания в сатурации кислородом ( $S_aO_2$ ). Таким образом, при экспериментальных исследованиях, если бы было возможным взятие крови у плода,  $S_aO_2$  было бы более информативным параметром, чем  $PO_2$ .

В постнатальном периоде артериальная кровь становится доступной для исследования и измерения и с помощью определения  $P_aO_2$  можно получить полезную информацию для лечения больного. В нормальных условиях значения в пределах 50—90 мм рт. ст. считаются оптимальными. Однако  $P_aO_2$  в качестве индекса тканевой оксигенации имеет ряд недостатков. Так, этот показатель имеет большие колебания и потому мимолетные низкие значения могут не иметь существенного значения. Более того, нормальные или даже высокие уровни  $P_aO_2$  в образцах аортальных или радиальных артерий не являются гарантией того, что некоторые органы тела в действительности не страдают от недостатка кислорода вследствие перераспределения кровотока или локальной ишемии. Как было установлено во многих исследованиях, в таких случаях  $P_aO_2$  плохо коррелирует с метаболическими параметрами гипоксии.

Кислородное насыщение гемоглобина является полезным показателем оксигенации при низких уровнях  $PO_2$ , например, в период внутриутробного развития или у детей с цианотическими врожденными пороками сердца. К определению этого показателя обычно прибегают при катетеризации сердца для определения шунта. Однако при обычных уровнях  $P_aO_2$  в постнатальном периоде гемоглобин почти полностью насыщен, и небольшие изменения в уровне  $S_aO_2$  не представляют пользы для клиницистов.

Метод полярографического измерения напряжения кислорода в тканях организма находит все большее применение в эксперименте и в клинике [5].

Как уже говорилось выше, в условиях гипоксии происходит перестройка кровообращения, обеспечивающая лучшее снабжение кислородом мозга и сердца в ущерб другим органам — печени, скелетным мышцам, кишечнику, почкам. Аналогичная закономерность относительно ткани мозга и кожи была обнаружена в эксперименте на новорожденных крысках [4]. Следовательно, напряжение кислорода в коже — органе, наиболее доступном и наименее травматичном в условиях полярографического исследования, является весьма чувствительным индикатором тканевых изменений, наступающих в результате гипоксии.

С помощью полярографии мы исследовали напряжение кислорода в коже параллельно с показателями кислотно-щелочного состояния в плазме и эритролизате, а также напряжение кислорода в крови в следующих 3 группах недоношенных детей первой недели жизни: I — условно здоровые недоношенные дети с массой тела при рождении от 2000 до 2650 г; II — недоношенные дети с массой тела при рождении от 1200 до 2600 г, родившиеся в асфиксии; III — недоношенные дети (с массой тела при рождении от 1100 до 2400 г), у которых на ante- и интранатальную гипоксию

Таблица 14

Показатели КЩС плазмы (пл), эритролизата (эр), напряжения кислорода в крови и коже у недоношенных детей первых 5 дней жизни в зависимости от гипоксического воздействия

Показатели	Группы недоношенных		
	I условно здоровые	II с анте- и интранатальной гипоксией (асфиксией)	III с анте-, интра- и постнатальной гипоксией (асфиксией, СДР)
ТРО <sub>2</sub> (в коже), мм рт. ст.	n=31 P* < 0,01 37,25 ± 1,92	n=69 P < 0,01 30,5 ± 1,04	n=36 P < 0,001 16,26 ± 1,07
в кПа	4,95 ± 0,25	4,06 ± 0,14	2,16 ± 0,14
PO <sub>2</sub> в крови, мм рт. ст.	n=10 P < 0,05 63,9 ± 6,23	n=19 P < 0,05 52 ± 3,62	n=8 P < 0,05 41,63 ± 5,04
в кПа	8,5 ± 0,83	6,92 ± 0,48	5,54 ± 0,67
рН	n=8 P < 0,05 7,29 ± 0,016	n=24 P < 0,015 7,25 ± 0,016	n=11 P < 0,01 7,153 ± 0,038
	пл n=7 P < 0,05 7,134 ± 0,015	эр n=19 P > 0,05 7,10 ± 0,011	n=7 P < 0,05 7,044 ± 0,038
PCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	P > 0,05 39 ± 1,41	P < 0,05 43 ± 1,96	P < 0,01 57,8 ± 5,09
в кПа	5,19 ± 0,19	5,72 ± 0,26	7,69 ± 0,68
SB, ммоль/л	пл 18,38 ± 0,65 P < 0,05	17,45 ± 0,7 P > 0,05	15,18 ± 0,79 P > 0,05
BE, ммоль/л	эр 12,41 ± 0,45 P > 0,05	11,89 ± 0,91 P > 0,05	10,34 ± 0,75 P > 0,05
	пл -7,25 ± 0,8 P > 0,05	-8 ± 0,65 P > 0,05	-12,05 ± 1,33 P > 0,05
BB, ммоль/л	эр -18,29 ± 0,79 P > 0,05	-18,05 ± 0,53 P > 0,05	-19,38 ± 1,07 P > 0,05
	пл 38,44 ± 0,96 P > 0,05	37,23 ± 1,09 P > 0,05	34,28 ± 1,05 P > 0,05
AB, ммоль/л	эр 34,43 ± 1,13 P > 0,05	32,94 ± 0,98 P > 0,05	28,81 ± 1,82 P > 0,05
	пл 17,38 ± 0,65 P > 0,05	16,45 ± 0,65 P > 0,05	14,16 ± 0,8 P > 0,05
	эр 11,41 ± 0,45 P > 0,05	10,72 ± 0,38 P > 0,05	9,34 ± 0,75 P > 0,05

\* Значение P в I группе отражает степень достоверности между показателями I и II групп, во II группе — между показателями II и III групп, и в III группе — между показателями I и III групп.

наложилась постнатальная, связанная с синдромом дыхательных расстройств.

Из представленных в табл. 14 данных видно, что исследуемые группы в порядке возрастания их номеров характеризуются увеличением гипоксемии и ацидоза. Причем нарастание ацидоза происходит как за счет метаболического, так и за счет респираторного компонентов КЩС. Отсутствие статистически достоверной разницы в метаболическом компоненте, очевидно, связано с корригирующей терапией. У детей III группы по сравнению с I и

II группами особенно резко выражены внеклеточный и внутриклеточный ацидоз, гипоксемия и гиперкапния.

В III группе зафиксированы наиболее низкие показатели напряжения кислорода в коже, более чем в два раза уступающие таковым у условно здоровых недоношенных. Выраженная тканевая гипоксия у недоношенных детей, перенесших асфиксию и страдающих синдромом дыхательных расстройств, обусловлена комплексом неблагоприятных воздействий и по своему характеру, по-видимому, является гипоксической и циркуляторной. Однако и у детей, перенесших ante- и интранатально гипоксическое воздействие, но без клинических признаков дыхательной недостаточности в первые дни жизни, наблюдалась тканевая гипоксия по сравнению с условно здоровыми недоношенными детьми.

Следует заметить, что даже условно здоровые недоношенные дети находятся в состоянии относительной тканевой гипоксии, поскольку у здоровых доношенных поворожденных напряжение кислорода в коже предплечья, по данным О. Р. Абакаровой, составляет  $50,78 \pm 1,3$  мм рт. ст. ( $6,75 \pm 0,17$  кПа), а у взрослых —  $79-86$  мм рт. ст. ( $10,5 \pm 11,44$  кПа).

При сопоставлении данных  $PO_2$  в артериализованной капиллярной крови и в коже корреляционный анализ выявил высокую степень тесноты связи ( $r = +0,79$ ,  $P < 0,02$ ) лишь в группе недоношенных детей с респираторной недостаточностью, у которых низкое  $TPO_2$  обусловлено гипоксемией. Это, с одной стороны, говорит о том, что не во всех случаях сведения о напряжении кислорода в крови у недоношенных детей отражают состояние снабжения им тканей, а с другой стороны, свидетельствует о сложности и неоднородности механизма обеспечения тканей кислородом.

У преждевременно родившихся детей показатели кислородного гомеостаза как в крови, так и в тканях, весьма лабильны. При патологических состояниях гипоксического генеза напряжение кислорода у них в коже значительно падает. Интересно, что даже в тех случаях, когда этиологический фактор перестает действовать (например, асфиксия в родах), тканевое напряжение кислорода в коже таких детей сохраняется в первые дни жизни на более низком уровне, чем у условно здоровых недоношенных.

В настоящее время трудно дать однозначную трактовку этого явления. С одной стороны, ясно, что напряжение кислорода в коже четко отражает воздействие на организм гипоксических факторов. С другой стороны, нельзя исключить и компенсаторное уменьшение кислородного снабжения такого органа, как кожа, в угоду лучшему кислородному обеспечению мозга и сердца.

Большой интерес представляет вопрос о влиянии ингаляций кислорода на показатели тканевого напряжения кислорода. Лечение кислородными ингаляциями гипоксических состояний у недоношенных детей широко распространено в медицинской практике. Однако о том, как влияют эти ингаляции на  $TPO_2$ , насколько удастся скорректировать нарушения тканевого кислородного гомеостаза, в настоящее время известно мало.

Чтобы ответить на этот вопрос обследуемым детям проводили ингаляции кислорода через маску. Концентрация вдыхаемого кислорода колебалась от 70 до 80%. После пятиминутной ингаляции повторно проводились полирография, исследование  $PO_2$  артериализованной капиллярной крови и КЩС плазмы и эритролизата. Полученные данные сравнивались с исходными (табл. 15). Пятиминутная ингаляция кислорода не сказывалась существенным образом на показателях КЩС плазмы и эритролизата; во всяком случае те небольшие различия, которые были обнаружены, статистически незначимы. В крови условно здоровых недоношенных отмечалась тенденция к увеличению напряжения кислорода, которая у больных детей перерастала в достоверно значимое увеличение. Однако больше всего возрастало  $TPO_2$  в коже. Так, тканевое напряжение кислорода у условно здоровых недоношенных детей в среднем увеличилось на 16,28 мм рт. ст., у детей II группы — на 14,7 мм рт. ст. и у недоношенных III группы — на 10,8 мм рт. ст. Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее вы-

Таблица 15

Показатели КЩС плазмы (пл), эритролизата (эр) и напряжения кислорода в крови и коже у недоношенных детей до ингаляции кислорода и на ее фоне

Показатели	Группы недоношенных					
	I		II		III	
	условно здоровые		с авто- и интранатальной гипоксией		с авто-, интра- и постнатальной гипоксией	
	до ингаляции $O_2$	на фоне ингаляции $O_2$	до ингаляции $O_2$	на фоне ингаляции $O_2$	до ингаляции $O_2$	на фоне ингаляции $O_2$
$TPO_2$ (в коже), мм рт. ст.	37,25±1,92	53,53±2,85	30,5±1,04	45,2±1,5	16,26±1,07	27,06±1,77
$PO_2$ в крови, мм рт. ст.	63,9±6,23	67,75±6,13	52,0±3,62	61±3,62	41,63±5,04	51,44±3,38
pH	7,29±0,016	7,30±0,081	7,25±0,016	7,226±0,023	7,153±0,038	7,167±0,033
эр	7,134±0,015	7,143±0,015	7,40±0,041	7,07±0,012	7,044±0,038	7,055±0,029
пл	7,25±0,8	6,0±0,61	-8±0,65	-9,55±0,47	-12,05±1,33	-10,44±1,24
эр	-13,29±0,79	-17,38±0,38	-18,05±0,53	-19,96±0,38	-19,38±1,07	-17,63±1,13
ммоль/л $pCO_2$ , мм рт. ст.	39±1,41	40,75±3,17	43±1,96	43,0±1,22	57,8±5,09	51,48±3,37

сокий прирост  $\text{TPO}_2$  наблюдался у условно здоровых недоношенных, хотя напряжение кислорода в крови у этих детей увеличивалось меньше, чем во II и III группах. Не исключено, что ткани у детей, перенесших гипоксию, имея кислородную задолженность, активной потребляют  $\text{O}_2$ , вследствие чего напряжение в тканях во время ингаляции увеличивается меньше, чем у условно здоровых недоношенных.

В практическом отношении очень важно помнить, что у детей, пострадавших от гипоксии антенатально и интранатально, корригирующий эффект ингаляций кислорода весьма кратковременен, а при присоединении постнатального гипоксического фактора в виде синдрома дыхательных расстройств и малоэффективен. В то же время у новорожденных, перенесших гипоксию внутриутробно или в родах, тканевая гипоксия сохраняется длительное время, вплоть до двухмесячного возраста, усиливаясь при наложении инфекционных заболеваний. Этот фактор в определенной мере поддерживает и длительно существующие у таких больных нарушения кислотно-щелочного гомеостаза. Поэтому целесообразно включение в терапию антигипоксантов типа препарата цитохром с. Применение его в дозе по 5 мг дважды в сутки внутривенно увеличивает, по данным Е. Я. Ливдане, тканевое напряжение кислорода в среднем на  $11,7 \pm 2,1$  мм рт. ст. ( $1,56 \pm 0,28$  кПа).

Поскольку снижение  $\text{PaO}_2$  ниже 50 мм рт. ст. у взрослых уже ведет к повышенной продукции лактата, измерение уровня лактата и отношения лактата к пирувату (Л/П) используется в качестве параметров гипоксии. По данным Т. М. Никаноровой, высокие значения отношения Л/П установлены в пуповинной крови у новорожденных детей, перенесших острую гипоксию, а наиболее высокий уровень избыточного лактата в пуповинной крови и заторможенная динамика его снижения в первую неделю жизни ребенка наблюдались у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию. Повышение уровня лактата обнаружено в спинномозговой жидкости у недоношенных новорожденных детей в ближайшие дни после кровоизлияния в желудочки мозга, причем оно коррелирует со степенью тяжести кровоизлияния и величиной расширения желудочков [158]. Хотя в общем гиперлактатемия коррелирует с тяжестью гипоксии, этот факт нельзя использовать во многих клинических ситуациях.

Уровни лактата часто повышаются при отсутствии какого-либо указания на неонатальную гипоксию, например, у новорожденных с внутриутробной гипотрофией, септицемией и гипервентиляцией. И наоборот, гипоксия без гиперлактатемии может также иметь место по крайней мере у новорожденных с внутриутробной гипотрофией [224].

Существенные различия в метаболизме лактата при нормоксии и гипоксии были найдены в различных тканях. Скелетные мышцы и плацента продуцируют лактат [69], в то время как миокард [87] и мозг [115] утилизируют его для выработки энергии. Равновесие между продукцией и утилизацией лактата может быть частично

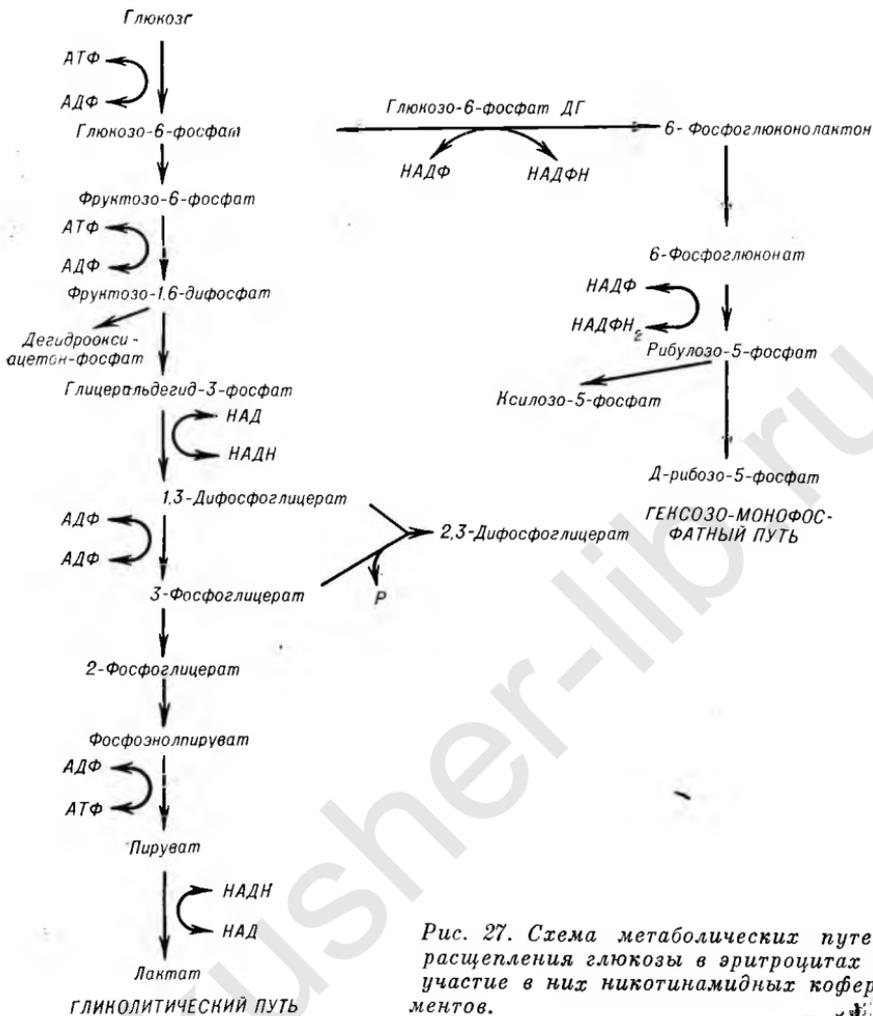


Рис. 27. Схема метаболических путей расщепления глюкозы в эритроцитах и участие в них никотинамидных коферментов.

ответственно за плохую корреляцию его уровня с другими параметрами гипоксии.

Новые данные подтверждают, что содержание лактата в мозге является единственной детерминантой, которая больше всего коррелирует со смертностью и неврологическими повреждениями при перинатальной асфиксии [171]. Поскольку влияние глюкозы может провоцировать накопление лактата, этот факт является предостережением для клиницистов.

Как уже говорилось выше, отношение лактата к пирувату в крови до некоторой степени отражает соотношение окисленных и восстановленных форм НАД в крови. В клинической практике количественное измерение никотинамидных коферментов возможно только в эритроцитах. Их функция в этих клетках заключается

в участии в гликолитическом (НАД и НАДН) и гексозо-монофосфатном (НАДФ и НАДФН) путях расщепления глюкозы (рис. 27). Образование НАДН контролируется взаимодействием гликолитических ферментов — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы [176]. Важная роль никотинамидных коферментов в метаболизме эритроцитов заключается также в том, что они входят в состав ферментных систем, участвующих в восстановлении метгемоглобина в гемоглобин и в восстановлении глутатиона, способствуя тем самым сохранению структурной и функциональной целостности клетки.

Гипоксия оказывает существенное влияние на концентрацию и соотношение никотинамидных коферментов в эритроцитах новорожденных детей, вызывая снижение уровня окисленных форм (НАД и НАДФ) и повышение НАДН, вследствие чего отношение НАД/НАДН у них снижено почти вдвое по сравнению со здоровыми новорожденными (табл. 16).

Характер изменения уровня никотинамидных коферментов у новорожденных зависит от тяжести и характера перенесенной гипоксии. Наиболее выраженные сдвиги наблюдаются у детей с хронической внутриутробной гипоксией и тяжелой степенью острой гипоксии, причем наряду с постоянно отмечающимся снижением содержания НАД, НАДФ и НАДФН концентрация НАДН у одних детей, перенесших тяжелую асфиксию, бывает очень высокой — до 60 мкг/мл эритроцитов, а у других же, наоборот, снижена до очень низких величин. Результаты анализа корреляционной зависимости между содержанием никотинамидных коферментов и клинической симптоматикой и исходами после перенесенной новорожденными гипоксии указывали на то, что низкие концентрации всех четырех нуклеотидов в эритроцитах новорожденных являются неблагоприятным признаком и свидетельствуют о глубоких нарушениях метаболизма.

По сравнению со здоровыми новорожденными наиболее значительное снижение НАДФ (в 1,4 раза) и НАДФН в пуповинной крови отмечалось у детей, перенесших острую гипоксию. Суммарное содержание НАД-фосфатов у этих детей также снижалось. Отношение НАДФ/НАДФН у детей, перенесших кислородное голодание, мало чем отличалось от такового у здоровых новорожденных, видимо, в силу того, что снижение НАД и НАДФН при гипоксии происходило довольно равномерно.

Тяжесть перенесенной гипоксии оказывала прямое влияние на динамику изменения содержания никотинамидных коферментов в постгипоксическом периоде. У новорожденных, перенесших легкую степень кислородного голодания, наряду с улучшением общего состояния отмечалась тенденция к нормализации содержания НАД, НАДФ и их восстановленных форм в эритроцитах венозной крови на 1-е и 6-е сутки жизни. У детей, перенесших тяжелую асфиксию, величины никотинамидных коферментов долго продолжают оставаться на более низком уровне, чем у детей, перенесших легкую асфиксию.

Таблица 16

Динамика содержания никотинамидных коферментов в эритроцитах у новорожденных детей, здоровых и перенесших гипоксию

Группы	Возраст	НАД	НАДН	НАД + НАДН	НАД/ НАДН	НАДФ	НАДФН	НАДФ + НАДФН	НАДФ/ НАДФН
1. Здоровые новорожденные	Пуповинная кровь	33,6±1,08	22,6±1,77	56,2±2,43	1,5	22,6±1,55	11,5±1,14	34,1±2,24	1,9
	1-е сутки	30,4±2,05	19,7±1,02	50,1±2,66	1,4	31,6±2,43	9,4±1,91	41,0±3,98	3,4
	6-е сутки	32,8±1,79	22,3±2,36	55,1±2,68	1,4	28,1±3,45	8,3±0,86	36,4±3,28	3,4
2. Новорожденные с хронической гипоксией	Пуповинная кровь	25,5±1,47	35,7±2,36	61,2±3,22	0,7	19,0±1,36	8,3±0,72	27,3±1,76	2,3
	P	<0,001	<0,001	>0,5		<0,1	<0,02	<0,02	
	1-е сутки	26,2±2,0	22,9±2,93	49,1±3,02	1,1	28,8±3,77	8,2±1,97	37,0±5,08	3,5
	P	<0,2	>0,5	>0,5		>0,5	>0,5	>0,5	
	6-е сутки	26,3±2,19	22,9±3,85	49,2±4,98	1,1	30,2±4,1	7,95±3,68	38,2±7,67	3,8
P	0,05	0,5	0,5		0,5	0,5	0,5		
3. Новорожденные с острой гипоксией	Пуповинная кровь	26,4±2,78	31,6±4,10	58,0±3,0	0,7	15,5±2,04	7,3±1,47	22,8±1,78	2,1
	P	<0,02	<0,05	<0,5		<0,02	<0,05	<0,001	
	1-е сутки	32,8±4,89	26,7±8,26	69,5±6,19		24,4±2,47	8,9±1,98	33,3±3,95	
	P	>0,5	<0,5	<0,5	1,2	<0,05	<0,5	>0,5	2,7
	6-е сутки	26,1±1,70	22,2±2,18	48,3±2,66	1,2	28,8±1,66	7,8±1,29	36,6±2,29	3,7
P	<0,01	>0,5	<0,1		<0,5	<0,5	>0,5		

P — статистическая достоверность по отношению к здоровым новорожденным.

Таким образом, характер изменения содержания никотинамидных коферментов при гипоксии является индикатором тяжести и характера перенесенной гипоксии и в определенной степени может служить прогностическим признаком. Кроме того, по отношению НАД/НАДН и НАДФ/НАДФН можно судить о направленности обменных процессов при гипоксии в эритроцитах новорожденных детей. Так, снижение отношения НАД/НАДН в пуповинной крови новорожденных, перенесших гипоксию, является следствием активации отдельных звеньев гликолитического пути расщепления глюкозы, сопряженных с восстановлением НАД и направленных на поддержание необходимого уровня высокоэнергетического фосфатного соединения — АТФ. Однако при тяжелой асфиксии интенсивность гликолитического пути расщепления глюкозы в эритроцитах новорожденных детей может угнетаться, о чем свидетельствует снижение наряду с другими никотинамидными коферментами величины НАДН у детей с тяжелыми последствиями перенесенной асфиксии.

Снижение содержания НАДФ и НАДФН у новорожденных, родившихся в асфиксии, свидетельствует о том, что в момент острого дефицита кислорода происходит торможение процесса окисления глюкозы по гексозо-монофосфатному пути в сторону образования пентоз. Однако увеличение отношения НАДФ/НАДФН в последующие сутки жизни у новорожденных, перенесших хроническую и в меньшей степени острую гипоксию, активировал фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, позволяя глюкозо-6-фосфату метаболизироваться через гексозо-монофосфатный шунт.

У новорожденных детей без признаков асфиксии концентрация сывороточного гипоксантина увеличивается в течение первых 10—30 мин жизни и затем возвращается к низким уровням (10 мкмоль/л) [65]. У новорожденных с асфиксией это повышение в постнатальном периоде обычно бывает более значительным [203, 220, 224]. Но во многих случаях наблюдаются нормальные величины. Нормальные уровни гипоксантина при гипоксии можно объяснить отсутствием высвобождения гипоксантина в циркулирующую кровь или его быстрым клиренсом. Поскольку различные ткани и органы по-разному ведут себя в отношении потребления или высвобождения гипоксантина при нормоксических или гипоксических условиях [224], смешанная артериальная кровь не отражает достоверно деталей всей картины.

Мы изучали концентрацию гипоксантина и лактата в артериальной крови новорожденных, подвергавшихся интенсивной терапии [190]. В том случае, когда клиническое состояние гипоксии у новорожденных в момент взятия крови оценивалось как среднетяжелое или тяжелое (на основании данных о кислотно-щелочном состоянии), наблюдалась слабая корреляционная связь между повышенным уровнем гипоксантина и лактата и степенью тяжести гипоксии (рис. 28, 29). Такое отсутствие корреляции можно было объяснить либо неудовлетворительной системой оценки тяжести гипоксии, либо влиянием терапии, либо просто непригодностью

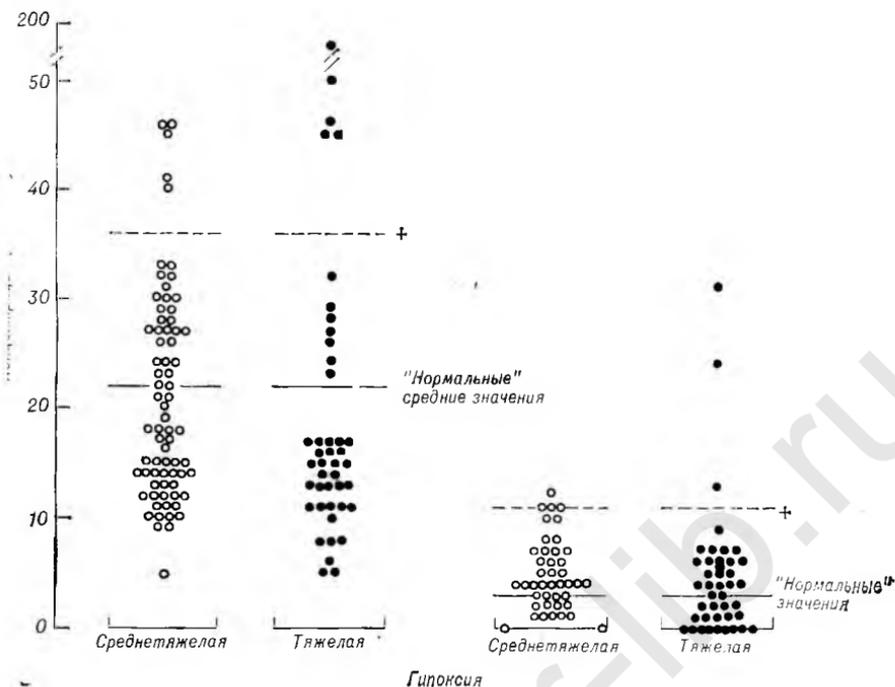


Рис. 28. Гипоксантин и ксантин артериальной плазмы у новорожденных, находящихся на интенсивной терапии.

Среднетяжелая гипоксия: рН выше 7,3 и  $P_{aO_2}$  выше 60 мм рт. ст.; тяжелая гипоксия: рН ниже 7,2 и  $P_{aO_2}$  ниже 40 мм рт. ст. Нормальные «средние величины» установлены в группе новорожденных, не перенесших гипоксию.

гипоксантина и лактата в качестве биохимических параметров гипоксии.

Уровни сывороточной мочевой кислоты несколько увеличиваются в течение первых 2—3 дней жизни при отсутствии гипоксии и более значительно — у новорожденных с асфиксией. Это увеличение обусловлено расщеплением пуриновых нуклеотидов, но в то время как гипоксантин является катаболическим промежуточным метаболитом, способным окисляться или повторно утилизироваться, мочевая кислота является конечным продуктом пути. Таким образом, ее концентрация в сыворотке так же, как и величина экскреции с мочой, дает лишь общее представление о катаболизме нуклеотидов.

К сожалению, у новорожденных со среднетяжелой или тяжелой гипоксией уровни мочевой кислоты в сыворотке крови плохо коррелировали с клиническим состоянием (рис. 30). Таким образом, использование метода определения мочевой кислоты в клинике имеет лишь ограниченное значение.

У некоторых новорожденных в первые дни жизни отмечается совершенно отчетливое перенасыщение мочи мочевой кислотой.

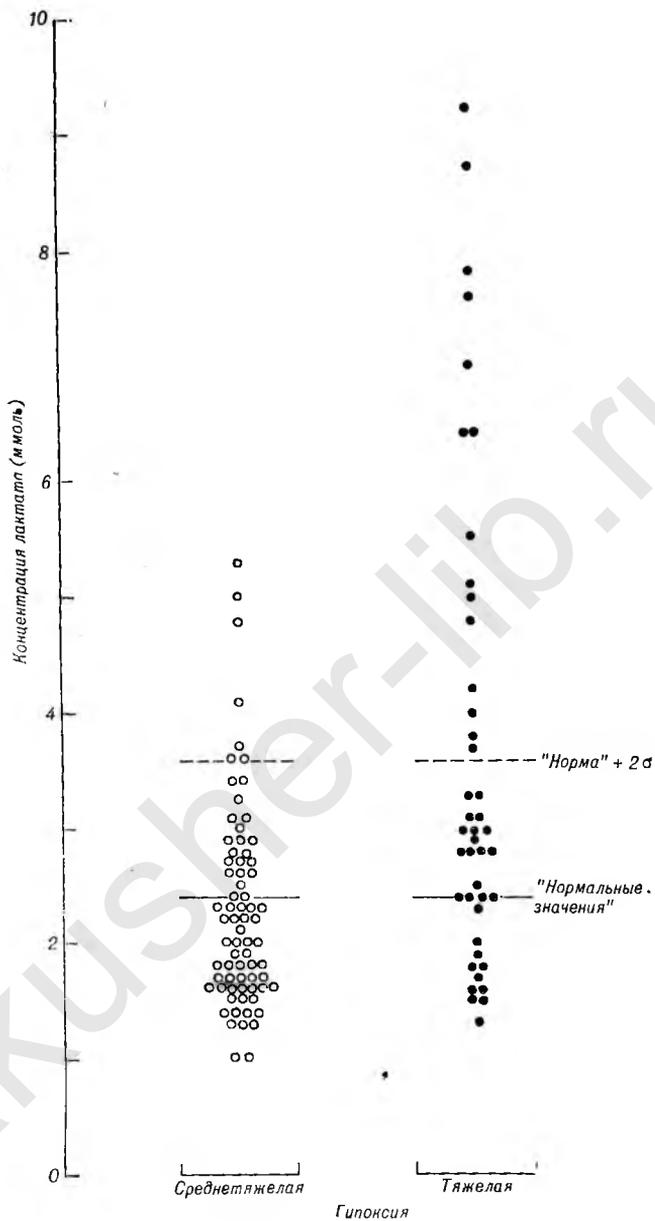
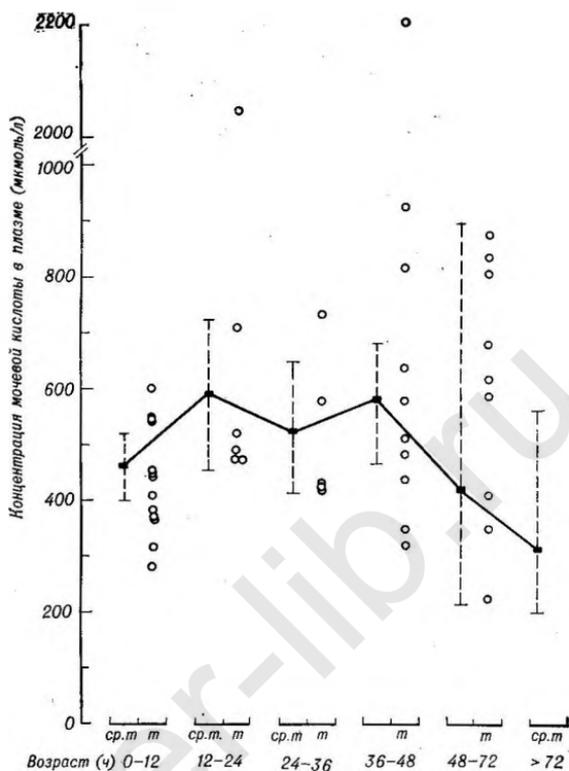


Рис. 29. Лактат артериальной крови у новорожденных, находящихся на интенсивной терапии. Критерии тяжести гипоксии указаны на рис. 24.

Рис. 30. Мочевая кислота плазмы крови у новорожденных, находящихся на интенсивной терапии. Критерии тяжести гипоксии указаны на рис. 24, средние величины и пределы колебаний как функция возраста показаны для группы детей со среднетяжелой гипоксией; индивидуальные колебания даны для группы с тяжелой гипоксией.



«Уратовые инфаркты» в верхушках почечных пирамид нередко обнаруживают при аутопсии у новорожденных детей, а в клинической практике врачам приходится сталкиваться с признаками обструкции мочевых путей.

Из изложенного в этой главе следует, что в настоящее время нет единых биохимических параметров гипоксии, которыми можно было бы пользоваться при оценке тяжести гипоксии в перинатальном периоде и которые были бы легко воспроизводимы в клинической практике. Для практических целей все еще наиболее информативным остается классическое определение параметров кислотно-щелочного состояния в сочетании с методами мониторингового наблюдения за плодом и новорожденным. Ценность определения гипоксантина или некоторых других катаболитов пурина для оценки тяжести гипоксии еще требует подтверждения. Данные о содержании никотинамидных коферментов в эритроцитах, хотя и отражают степень нарушения метаболизма у новорожденного при гипоксии, но не дают представления о состоянии обменных процессов в других тканях, например в мозге. Последующее развитие исследований в этой области может быть направлено на изучение эритропоетина, который, как известно, быстро синтезируется в ответ на тканевую гипоксию, но плохо поддается измерению [189].

## 8. Неврологические проявления гипоксии у доношенных и недоношенных новорожденных

Г. В. Яцык, Е. П. Бомбардинова (СССР),  
М. Доннер (Финляндия), Л. Г. Афонина (СССР)

Клиническая картина гипоксических повреждений мозга у новорожденных детей проявляется большим разнообразием симптомов. К основным факторам, определяющим характер и выраженность неврологической симптоматики, большинство исследователей [39] относят период и длительность воздействия гипоксии, степень тяжести гипоксии, преморбидные и наслонившиеся на гипоксию «факторы риска», среди которых особое значение имеет недоношенность [31]. Большое клиническое значение имеет также преимущественная локализация поражения и его морфологический субстрат—нарушения гемодинамики, отек, кровоизлияния, атрофии, глиоз [39, 16, 2].

Поскольку в диагностике перинатальных поражений ЦНС и в оценке степени их тяжести ведущая роль принадлежит клинико-неврологической картине, очень важен подробный неврологический осмотр ребенка и четкая регистрация всех патологических симптомов. Существует множество схем детального неврологического обследования новорожденных детей [2, 12, 186]; принципиальных отличий эти схемы, как правило, не имеют и различаются лишь по числу проверяемых рефлексов врожденного автоматизма. Неврологическое обследование новорожденного составляет часть общеклинического осмотра ребенка и поэтому обязательно включает в себя оценку хабитуса ребенка, его положения и поведения, окраски кожных покровов, аномалий телосложения, в том числе дисэмбриогенетических стигм [12]. Особое значение при оценке неврологического статуса новорожденного придается состоянию костей черепа, его швов и родничков, характеру крика ребенка [8]. Проводимая ниже схема неврологического обследования включает в себя проверку наличия менингеального синдрома, оценку черепно-мозговой иннервации, двигательной сферы (спонтанные движения, тонус мышц, наличие гиперкинезов, атетоза, судорог), сухожильных и кожных рефлексов. Из большого набора врожденных (физиологических) рефлексов в клинической практике оценивают обычно по 1—2 рефлекса с области лица и глаз (поисковый, супраорбитальный) и с рук (хватательный, ладонно-рото-головной), рефлексы опоры, выпрямления и ползания, рефлексы Моро, Гала-

та, Переса, рефлексы сгибания пальцев ног. Оценка вестибулярно-тонических и шейно-тонических рефлексов, рефлексов Россоломо, Мендель—Бехтерева, Тома проводится реже, тем не менее она необходима для всестороннего анализа неврологического статуса новорожденного [2].

Завершает неврологическое обследование новорожденного оценка чувствительности (весьма затруднительная у детей этого возрастного периода) и вегетативной сферы. К концу периода новорожденности у доношенных детей в описание неврологического статуса может быть включена характеристика первичных признаков нервно-психического развития (зрительно-слуховое сосредоточение, улыбка).

Если схемы неврологического обследования новорожденных относительно однотипны, то, к сожалению, единой терминологии для обозначения перинатальных повреждений нервной системы, а также единой клинической классификации этой патологии не существует.

За рубежом распространены термины «brain hypoxia», «birth trauma», «Cerebral dysfunction» и многие другие [79].

В СССР в последние годы наиболее распространены два термина «внутричерепная родовая травма» и «перинатальная гипоксическая (или гипоксически-травматическая) энцефалопатия», хотя по-прежнему употребительны и такие термины, как «нарушение мозгового кровообращения», «нарушение гемодинамики». а также просто «асфиксия» либо «гипоксия» [16, 39].

Группой авторов под руководством профессора Ю. А. Якунина в 1979 г. разработана единая клиническая классификация поражений нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. Эта классификация хороша тем, что включает в себя оценку периода действия вредного фактора, этиологию повреждения, клиническую форму энцефалопатии (разные степени тяжести), ведущий клинический синдром, уровень поражения и период болезни. Однако в этой классификации вместе объединены как гипоксически-травматические, так и инфекционно-токсические и врожденно-наследственные (в том числе хромосомные) поражения нервной системы, что, на наш взгляд, неправомерно. В последние годы большинство отечественных невропатологов и педиатров придерживаются именно этой классификации. В доступных нам работах зарубежных авторов используется самая различная систематика перинатальных повреждений мозга. Например, Sarnat выделяет следующие 3 степени тяжести заболевания [186]: первая характеризуется возбуждением, гиперрефлексией, тахикардией; вторая—летаргией, гипорефлексией, миозом, гипотонией, иногда судорогами; для третьей характерно состояние ступора, адинамии, атонии, арефлексии, гипотермии.

Гипоксия оказывает влияние на все органы и системы новорожденного, но наибольшее клиническое значение имеют симптомы повреждения центральной нервной системы и сенсорных органов.

Зарубежные авторы предлагают выделять симптомы следующих трех стадий:

I. Симптомы острой стадии гипоксии (лучше всего их классифицировать по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни): нарушения мышечного тонуса, нарушения рефлекторной возбудимости, сердечно-сосудистые и дыхательные нарушения.

II. Симптомы подострой стадии: нарушения мышечного тонуса и рефлекторной возбудимости; нарушения сосания и движений глаз; размер зрачков и нарушения их реакции на свет; локальные неврологические симптомы; приступы судорог; периоды апноэ; другие симптомы.

III. Симптомы стадии внутричерепных кровоизлияний (они коррелируют с локализацией кровоизлияний): внутрижелудочковые, внутримозговые, в области задней черепной ямки и пр.

Основные клинические синдромы неврологических нарушений в периоде новорожденности различаются в зависимости от степени тяжести заболеваний; они различны также у доношенных и недоношенных детей.

При легкой форме перинатальных энцефалопатий у доношенных детей чаще всего отмечается синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Он характеризуется повышением мышечного тонуса, общим двигательным беспокойством ребенка, оживлением сухожильных рефлексов и рефлексов врожденного автоматизма. И. П. Елизарова отмечает, что не все проявления этого синдрома выражены однозначно. Так, на фоне общего беспокойства, нарушений сна (частые вздрагивания, тремор, атетоз) может отмечаться нерезко выраженное снижение мышечного тонуса, снижение отдельных компонентов рефлексов врожденного автоматизма (рефлексов опоры, ползания, Моро), экстензорное положение конечностей и пальцев рук. Локальных неврологических симптомов — изменений со стороны черепно-мозговых нервов, асимметрии тонуса и рефлексов при легкой степени энцефалопатии — либо вовсе нет, либо они непостоянны, нерезко выражены, имеют быструю обратную динамику — исчезают или значительно уменьшаются в течение первых 2—3 нед жизни [31].

Многие авторы описывают оживление рефлексов орального автоматизма при синдроме возбуждения у детей с перинатальной энцефалопатией — дети облизываются, делают спонтанные сосательные движения, у них возникает спонтанный хоботковый рефлекс [8, 10].

Описаны явления вегетативной лабильности у этих детей («мраморная» кожа, акроцианоз, неустойчивость дыхания и пульса), «раздраженный» крик, а у некоторых — апноэ на высоте крика (ребенок «закатывается»).

Легкая форма энцефалопатии может протекать и с превалированием у ребенка симптомов нерезкого угнетения [16]. Такие дети уже в первые дни жизни производят впечатление вяловатых, «флегматичных», они мало активны при сосании, редко плачут. Мышечный тонус обычно равномерно умеренно снижен, иногда

только в нижних или верхних конечностях; отмечается снижение сухожильных рефлексов, снижение рефлексов врожденного автоматизма (они вызываются не сразу, только после тренировки и быстро истощаются). Особенно часто это наблюдается в отношении рефлексов Моро, опоры, ползания и ходьбы. Могут иметь место непостоянная негрубая асимметрия мышечного тонуса и рефлексов, преходящая черепно-мозговая симптоматика. Иногда у новорожденного с легкой формой перинатальной гипоксической энцефалопатии можно отметить постепенную смену ведущего синдрома; например, в первые 4—7 дней жизни превалирует угнетение, затем — возбуждение. В целом для поражений легкой степени характерна быстрая положительная динамика — обычно большинство патологических неврологических симптомов исчезает к концу периода новорожденности [31] или даже к 7—10-му дню жизни [8]. Отдельные резко выраженные симптомы (например, тремор рук и подбородка, некоторое двигательное беспокойство) могут сохраниться и за пределами периода новорожденности.

Для среднетяжелых и тяжелых форм перинатальных гипоксических и гипоксически-травматических энцефалопатий в качестве морфологического субстрата в остром периоде характерны отечно-геморрагические явления, кровоизлияния (эпи- и субдуральные, субарахноидальные, в вещество мозга и его желудочки) и выраженные метаболические нарушения. При этих формах патологии в периоде новорожденности могут наблюдаться как синдром повышенной возбудимости (в тяжелых формах — судорожный), так и синдром общего угнетения (вплоть до коматозного состояния); выделяется также гипертензионно-гидроцефальный синдром [39]. Отличие тяжелых форм от среднетяжелых при этом выражается не качественно, а количественно. Ведущий синдром может смениться на протяжении периода новорожденности; иногда может наблюдаться сочетание синдромов (например, гидроцефального и судорожного). Особенно неблагоприятным в прогностическом отношении является смена возбуждения угнетением [31].

У доношенных новорожденных детей среднетяжелые формы гипоксического поражения нервной системы обычно отмечаются при оценке по шкале Апгар 5—6 баллов, тяжелые — 4 и ниже. Синдром угнетения при этом характеризуется мышечной гипотонией различной выраженности, более или менее значительным угнетением рефлексов врожденного автоматизма, снижением двигательной активности. При тяжелых поражениях (внутричерепные кровоизлияния) в клинической картине острого периода преобладают общесоматические нарушения — дыхательные, сердечно-сосудистые, парез кишечника и т. п. В достаточно большом числе случаев мышечная гипотония первых дней жизни в последующем сменяется гипертонией, особенно в мышцах — разгибательных и сгибательных [39].

Проявления судорожного синдрома у новорожденных разнообразны — от кратковременных эпизодических подергиваний отдельных мышц (например, мимических), до генерализованных

стойких клоникотонических судорог. При тяжелых формах в судорогах часто преобладает тонический компонент.

Гипертензионно-гидроцефальный синдром характеризуется признаками повышения внутричерепного давления: прирост окружности головы превышает возрастную норму, наблюдается расхождение черепных швов, быстрое увеличение размеров родничков, их напряженность и пульсация при беспокойстве ребенка. Заметного выбухания родничков может и не быть вследствие компенсаторного расхождения швов. Обычно отмечаются патологические глазные симптомы — симптом Грефе (или «заходящего солнца»), экзофтальм, различные виды нистагма. Обычно при этом синдроме ребенок беспокойен, но может быть и очень вял.

Локальная неврологическая симптоматика включает признаки изменений черепно-мозговой иннервации (косоглазие, нистагм, птоз, асимметрия лица, сужение зрачков или асимметрия их), а также асимметрию мышечного тонуса, анизорефлексию, которая при среднетяжелых и тяжелых формах гипоксических энцефалопатий наблюдается значительно чаще, чем при легких; эти изменения, как правило, имеют стойкий и выраженный характер — практически на протяжении периода новорожденности положительная динамика отсутствует. Иногда при тяжелом поражении локальные симптомы выявляются не сразу, а лишь к концу первой недели жизни, иногда и позднее, например, при постепенном нарастании внутричерепной гипертензии или при формировании очага застойного возбуждения [8, 10].

В целом среднетяжелые и тяжелые формы гипоксических энцефалопатий имеют замедленную по сравнению с легкими формами динамику патологических симптомов: чем тяжелее поражение, тем стабильнее клиническая картина у новорожденного ребенка [31].

Определенный научный интерес и практическую значимость представляют особенности неврологических проявлений у детей в периоде новорожденности в зависимости от степени тяжести и длительности воздействия гипоксии в ante- и интранатальном периодах. В табл. 17 представлено преобладание тех или иных симптомов и синдромов у детей с учетом длительности влияния гипоксии.

В последние годы определенный интерес проявляется к спинальным повреждениям у новорожденных [26]. При вскрытии умерших новорожденных в 80—85% случаев находят геморагии в позвоночном канале или в веществе спинного мозга. Эти повреждения могут возникать в результате неправильной тактики ведения родов при ягодичном и ножном предлежании плода. Очень часты эпидуральные кровоизлияния (в клетчатку спинномозгового канала), но могут наблюдаться также и субдуральные кровоизлияния, кровоизлияния в вещество спинного мозга, чаще всего в шейно-грудном отделе. Клиническая картина при этом характеризуется прежде всего дыхательными нарушениями; возможно наличие выраженных двигательных расстройств, нарушение функции тазовых органов.

Таблица 17

**Преобладание симптомов и синдромов у детей с перинатальными повреждениями мозга в зависимости от тяжести и длительности воздействия гипоксии**

Степень поражения ЦНС	Острая гипоксия (асфиксия)	Сочетанная гипоксия (хроническая + острая)
Легкая	Синдром перворефлекторной возбудимости	1. Синдром угнетения
Средне-тяжелая	1. Синдром гипервозбудимости 2. Тенденция к дистонии и гипотонии мышц  3. Синдром ликворной гипертензии	2. Повышение рефлексов орального и угнетение рефлексов спинального автоматизма 3. Большая частота очаговых симптомов (асимметрия лица и сухожильных рефлексов и тенденция к повышению мышечного тонуса)
Тяжелая	1. Синдром гипервозбудимости 2. Мышечная дистония, гипотония 3. Клонические судороги длительностью от 2 до 4 сут  4. Наличие псевдобульбарного синдрома в течение 3—5 дней 5. Резкое увеличение амплитуды ЭХО-пульсаций до 80—100%, смещение срединного ЭХО-сигнала (М-ЭХО на 1—1,5 мм, умеренное до 2,4—2,6) 6. Неврологическая симптоматика с преобладанием ликворной гипертензии	1. Синдром угнетения  2. Мышечная гипертония  3. Генерализованные судороги длительностью от 4 до 6 сут 4. Наличие очаговой симптоматики (асимметрия лица, подергивание кистей) 5. Наличие псевдобульбарного синдрома в течение 2—3 нед  6. Снижение ЭХО-пульсаций до 20—30% или «затруднение» ее с увеличением пика до 60% и наличием хаотических и горизонтальных пульсаций 7. Расширение III желудочка 8. Высокая частота резидуальных неврологических осложнений и сепсиса

В целом клиническая картина спинальных повреждений у новорожденных очень разнообразна и зависит от уровня и тяжести поражения. Ю. А. Ратнер считает, что большинство так называемых акушерских параличей руки связаны не с плечевыми плекситами, а с повреждением шейного отдела спинного мозга.

Клиническая симптоматика гипоксических повреждений мозга у недоношенных новорожденных детей имеет свои особенности. Патологические симптомы при этом как бы наслаиваются на про-

явления незрелости нервной системы, и при нетяжелых формах поражения бывает трудно дифференцировать признаки незрелости от признаков повреждения. К признакам незрелости могут быть отнесены умеренно выраженное снижение двигательной активности, мышечная гипотония и гипорефлексия, мелкий постоянный тремор конечностей и подбородка, легкий атетоз, непостоянное косоглазие, нерезко выраженный горизонтальный нистагм. Эти изменения обычно сохраняются у практически здоровых недоношенных детей не дольше 2-недельного возраста [16].

Клиническая картина гипоксических повреждений мозга у недоношенных, помимо ряда других факторов, зависит от степени недоношенности, а также от наличия сопутствующих заболеваний и прежде всего инфекционно-воспалительных [10, 31, 136]. Для недоношенных детей в целом характерно преобладание в остром периоде общемозговых и соматических нарушений; локальная симптоматика, как правило, появляется у них позднее. Церебральная патология у недоношенных детей при легкой степени гипоксии может протекать как с синдромом возбуждения, так и с синдромом угнетения, причем для более незрелых детей (масса тела при рождении ниже 1750 г) более характерен синдром угнетения. По сравнению с доношенными детьми у них более выражено снижение мышечного тонуса, особенно в ногах, более значительно снижение рефлексов врожденного автоматизма. Состояние сухожильных и периостальных рефлексов нарушено незначительно; характерно снижение спонтанной двигательной активности, вялое сосание, быстрая охлаждаемость ребенка, слабый монотонный крик.

При повышенной возбудимости у недоношенных детей периоды возбуждения по сравнению с доношенными менее длительны; часто они чередуются с периодами вялости. Может наблюдаться крупно-размашистый тремор и атетоз ручек, клонусоиды стоп, раздражительный крик. Так же как и у доношенных детей, легкие формы гипоксических поражений мозга у недоношенных характеризуются скудной и непостоянной локальной симптоматикой, относительно быстрой (уменьшение или полное исчезновение патологических симптомов к концу периода новорожденности) положительной динамикой.

Тем не менее легкие формы гипоксических повреждений мозга у недоношенных встречаются реже, чем среднетяжелые и тяжелые — вследствие значительной отягощенности онтогенеза недоношенных детей «факторами риска». При среднетяжелых и тяжелых формах поражения у недоношенных наблюдаются те же ведущие клинические синдромы, что и у доношенных детей, однако они, как правило, характеризуются более бедной, более скудной симптоматикой, которая часто затушевывается общесоматическими (прежде всего дыхательными) нарушениями. Так, при коматозном синдроме у глубоко недоношенных детей, как правило, локальная неврологическая симптоматика (нарушения черепно-мозговой иннервации, асимметрия тонуса и рефлексов) отсутствует; отме-

чаются картина полной прострации, адинамия, мышечная атония, арефлексия. Такую клиническую картину часто дают внутривенные кровоизлияния, кровоизлияния в желудочки мозга и спинномозговой канал [31].

Судорожный синдром может отмечаться даже у глубоко недоношенных детей, однако у них судороги чаще всего кратковременны вследствие быстро наступающего истощения; преобладает клонический компонент судорог; часто отмечаются судорожные подергивания мускулатуры лица, спонтанный хоботковый рефлекс, сосательный и «облизывание», гиперкинезы пальцев кистей и стоп. На высоте приступа судорог у недоношенных детей гораздо чаще возможны апноэ, вследствие чего развиваются глубокие дыхательные нарушения (приступы вторичной асфиксии).

По данным Ю. А. Ратнера, риск возникновения спинальных нарушений (часто в сочетании с церебральными) у недоношенных детей значительно больше, чем у доношенных, так как в этой группе детей более часты аномалии течения беременности и родов, чаще применяются акушерские пособия. По данным сотрудников НИИ педиатрии АМН СССР, практически во всех случаях гибели недоношенных детей от гипоксически-травматической энцефалопатии при вскрытии обнаруживаются кровоизлияния в клетчатку спинномозгового канала. Клиническая картина спинальных повреждений у недоношенных характеризуется более выраженными дыхательными и двигательными нарушениями; часто наблюдается парез кишечника.

При среднетяжелых и тяжелых формах гипоксической энцефалопатии у недоношенных детей могут отмечаться относительно стойкие нарушения черепно-мозговой иннервации, чаще всего глазные симптомы (симптомы Белля, Грефе, косоглазие, различные виды нистагма, «плавающие» движения глазных яблок, симптом «кукольных глаз»), реже — асимметрия носогубных складок, лагофтальм, птоз. Асимметрию мышечного тонуса и рефлексов у недоношенных бывает значительно труднее выявить, чем у доношенных детей.

Вегетативные нарушения также могут иметь место у недоношенных; характерным для глубоко недоношенных детей является так называемый симптом Арлекина (или симптом Финкельштейна) — застойная окраска кожи нижележащих участков тела и бледность вышележащих, что свидетельствует о нарушениях центральной регуляции сосудистого тонуса. Некоторые авторы, однако, расценивают этот феномен как следствие незрелости.

Острый период энцефалопатии (среднетяжелые и тяжелые формы) у недоношенных детей составляет не менее 1—1½ мес и характеризуется вялой, замедленной динамикой обратного развития патологических симптомов. Именно поэтому смена мышечной гипотонии гипертонусом у недоношенных детей происходит позднее, чем у доношенных; при этом отмечается период относительной нормотонии — период мнимого благополучия или ложной нормализации, со 2-го до 4—6-го месяца жизни.



Рис. 31. Больной Алеша С. в возрасте 1½ мес.

В последние годы при энцефалопатиях у недоношенных детей уже в периоде новорожденности часто диагностируется гипертензионно-гидроцефальный синдром. Однако в первый месяц жизни диагностика внутричерепной гипертензии у недоношенных часто затруднена, так как открытые черепные швы, большие размеры родничков, податливость костей черепа у них не всегда связаны с повышением внутричерепного давления. Кроме того, темпы увеличения окружности головы у недоношенных детей более высоки, чем у доношенных. Поэтому при постановке диагноза синдрома внутричерепной гипертензии у недоношенных детей необходимо учитывать весь комплекс клинических симптомов (двигательное беспокойство, оживление сухожильных рефлексов, глазные симптомы) и использовать вспомогательные методы обследования (люмбальная пункция, диафаноскопия, эхоэнцефалография).

У недоношенных детей в случаях тяжелой энцефалопатии возможно сочетание многих клинических синдромов. Приводим наше клиническое наблюдение (рис. 31).

Алеша С. находился в отделении для недоношенных детей НИИ педиатрии АМН СССР с 19.11.81 г. по 5.02.82 г. Малыш родился 9.11.81 г. у 32-летней женщины, страдающей артериальной гипертонией. Отцу 32 года, считает себя здоровым. Беременность вторая (первая в 1976 г. была прервана вследствие медицинского аборта без осложнений), протекала с угрозой прерывания в 10 нед, фарингитом в 26—27 нед, повышением АД в 32 нед беременности при нормальных анализах мочи. Отеков не было. Мальчик родился на 36-й неделе с массой тела 1750 г, длиной 42 см, с окружностью головы 33 см, груди — 26 см. В родах — угроза асфиксии плода. После рождения отмечены явления нарушения мозгового кровообращения II степени. Находился на искусственной вентиляции легких 15 мин, в даль-

нейшем наблюдались частые приступы асфиксии. В родильном доме обращено внимание на увеличение размеров головы с характерной «гидроцефальной» формой черепа.

В отделение второго этапа поступил на 11-й день жизни в очень тяжелом состоянии, обусловленном перинатальной энцефалопатией с гипертензионным и судорожным синдромом; подозревалось внутричерепное кровоизлияние, был отмечен омфалит, флебит пупочной вены, частичный ателектаз легких. На 14-й день, несмотря на проводимое лечение, состояние ухудшилось, развилась пневмония, усилились признаки интоксикации, появились частые клонико-тонические судороги, кровоточивость из мест инъекций и пупочной ранки. Это было расценено как генерализация вирусно-бактериальной инфекции, а также не исключалась возможность «подтекания» крови не только в головной, но и в спинной мозг (на уровне грудного отдела позвоночника). В анализах крови в это время отмечалась лейкопения (3000) с нейтропенией (6%) и тромбоцитопенией (25 000), повышение ПФАН до 120 ед. Была усилена антибактериальная терапия (2 антибиотика), противосудорожная и дегидратационная терапия, проводились внутривенные вливания глюкозы, сухой и нативной плазмы. Состояние начало медленно улучшаться; к двум месяцам ребенок начал прибавлять в массе, однако неврологические изменения сохранились. На фоне исчезновения явных воспалительных очагов, в 2 мес появился систолический шум над верхушкой сердца, периодически отмечались отеки на ногах. После ликвидации отеков систолический шум не прослушивался.

На 2-м и 3-м месяцах жизни состояние мальчика оставалось неустойчивым с периодами ухудшения во время ОРВИ, когда он плохо сосал, срыгивал и у него усиливалась неврологическая симптоматика (в основном вялость, гипорефлексия, скованность). С 2½ мес возникла тугоподвижность коленных суставов, больше слева, и к 3 мес, несмотря на проводимое лечение (физиотерапия, массаж), сформировались мышечные контрактуры.

На краниограммах в двух проекциях размеры черепа увеличены. Отмечается умеренное усиление рисунка пальцевых вдавлений. Но данных в пользу токсоплазмоза не обнаружено.

На ЭХО-ЭГ имеются признаки расширения желудочков мозга (III — 9 мм, боковые — до 6 мм). Признаки умеренной внутричерепной гипертензии.

На ЭЭГ, кроме глубоких явлений гипоксии, других изменений не выявлено.

Глазное дно без особенностей.

В первый месяц жизни ребенка в его неврологическом статусе преобладала симптоматика внутричерепной гипертензии, судорожный синдром, общая возбудимость. Отмечались косоглазие, грубый симптом Грефе. К концу первого месяца жизни начал усиливаться мышечный тонус в сгибателях и разгибателях (преимущественно в нижних конечностях), что привело к характерной позе со скрещенными ножками при почти постоянном спонтанном симптоме Бабинского, частых спонтанных клонусах стоп (см. рис. 31). На втором и третьем месяцах жизни на фоне интенсивной дегидратационной терапии удалось приостановить прогрессирование гидроцефалии, появилась некоторая спонтанная двигательная активность, ребенок начал самостоятельно сосать. Однако нарушения мышечного тонуса, скованность позы сохранились. В 3½ мес ребенок был переведен для дальнейшего лечения в специализированное отделение для детей с органическими поражениями центральной нервной системы. Прогноз дальнейшего развития ребенка неблагоприятный.

Приведенный случай является характерным примером тяжелой формы перинатального гипоксического поражения мозга у недоношенного ребенка, родившегося с признаками внутриутробной гипотрофии и имевшего в периоде новорожденности очаги бактериальной инфекции. Многие исследователи отмечали, что недоношенные дети, у которых масса тела при рождении не соответствует

гестационному возрасту (small-to-date), имеют особенно тяжелые формы перинатальных энцефалопатий [136]. Это обусловлено прямой корреляционной связью между факторами, вызывающими внутриутробную задержку роста (внутриутробную гипотрофию), с одной стороны, и перинатальную гипоксию — с другой.

Клиническая оценка неврологического статуса новорожденного ребенка в ряде случаев недостаточна: она должна быть дополнена результатами параклинических методов исследования — ликворологический анализ, ЭЭГ и ЭХО-ЭГ, электромиография, спектрографический анализ крика ребенка [31, 194]. В последние годы вспомогательное значение в диагностике церебральной патологии новорожденных имеет также компьютерная томография.

При назначении параклинических методов обследования, прежде всего связанных с исследованием ликвора (люмбальные и вентрикулярные пункции), необходим очень щадящий подход: травматичные методы исследования могут проводиться только по жизненным показаниям, например при выраженном гипертензионно-гидроцефальном синдроме, с целью не только исследовать ликвор, но и облегчить состояние ребенка (показанием к пункции служит также подозрение на менингоэнцефалит). В остром периоде гипоксических повреждений мозга следует исключить обследования, требующие транспортировки и значительной перемены положения ребенка.

## 9. Спектрографический анализ крика новорожденных, перенесших асфиксию, и крыс с экспериментальной внутриутробной гипоксией

К. Михельсон (Финляндия), Е. В. Сюткина (СССР),  
Х. Касскнен (Финляндия)

С начала 60-х годов исследовательская группа, руководимая проф. Vaz-Nöskert, проводила анализ крика новорожденных — здоровых и страдающих различными заболеваниями или имеющих врожденные пороки развития — методом спектрографии. При этом было показано, что звуковой сигнал обладает рядом специфических особенностей и что характеристики крика у здоровых и больных детей различны. Разница в характере крика здоровых и больных детей заключается, например, в изменениях типа мелодии и частоты основного тона.

Крику здоровых новорожденных в основном присущ нисходящий или возрастающе-нисходящий тип мелодии; частота основного тона составляет от 400 до 650 Гц [225, 235]. В случаях болевого крика иногда наблюдается резкое изменение — «сдвиг» — основной частоты. Характеристики крика здоровых детей не претерпевают значительных изменений в течение первых месяцев жизни [236].

Спектрографический анализ показал, что характер крика иной, если ребенок болен. Нами обнаружены специфические особенности крика у детей с хромосомными аномалиями [14, 164], гипербилирубинемией [235], гипогликемией [137] и гипотиреозом. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что спектрографический анализ крика может быть полезен при диагностике ряда заболеваний в периоде новорожденности.

Одним из очень важных аспектов звуковой спектрографии является исследование характеристик крика детей с различными заболеваниями, затрагивающими центральную нервную систему. В связи с этим был проведен анализ крика новорожденных с менингитом, а также доношенных и недоношенных детей, перенесших асфиксию [163]. При этом удалось показать, что при асфиксии анализ крика имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение.

В этой главе кратко излагаются результаты совместной работы исследовательских групп Педиатрической клиники Хельсинского

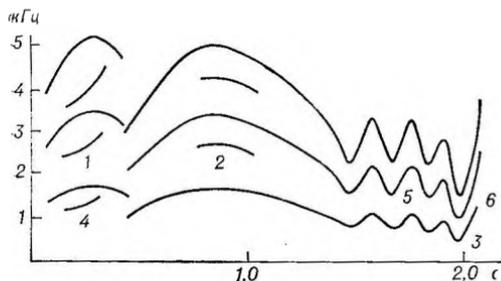


Рис. 32. Схематическое изображение сонограммы.

1 — максимальная высота тона при «сдвиге»; 2 — максимальная высота основного тона; 3 — минимальная высота основного тона; 4 — бифонация; 5 — двойная гармоника; 6 — вибрато.

университета и Института педиатрии АМН СССР, которая дала возможность сопоставить крик детей, перенесших асфиксию, и звуковые сигналы, испускаемые новорожденными крысами с экспериментальной внутриутробной гипоксией. Материал, касающийся детей, был собран в г. Хельсинки, касающийся новорожденных крыс — в г. Москве. Поскольку было установлено, что крик недоношенных детей отличается от крика доношенных, результаты, полученные у недоношенных детей, не включены в данную работу.

В общей сложности проанализировано 147 записей крика 77 доношенных новорожденных, имевших оценку по шкале Апгар на 5-й минуте 6 или ниже. Результаты обследования 45 из этих детей были описаны в ранее опубликованной работе [163]; данные об остальных 32 детях приводятся впервые. Все записи проведены в течение первой недели жизни, в основном в первые сутки. В качестве контроля использованы 54 записи крика 27 здоровых доношенных детей, по две записи на каждого ребенка; первый раз запись производили в первые сутки жизни, второй — на 5-е сутки. Болевой крик вызывали, слегка ущипнув ребенка за руку или за ухо. Запись производили на кассетные магнитофоны фирмы «Sony» типов TC 55 или TC 155. Для проведения спектрографических измерений использована первая фонация после болевого стимула. Анализировали 1—3 примера крика каждого ребенка, в основном 1 или 2 примера.

При анализе звуковых сигналов использовался прибор «Sona-Graph», тип 6061B или 7029A (Kay-Elementrics, США). Он позволяет визуализировать звук в виде спектрограммы (сонограммы), схематически представленной на рис. 32. Ось частот (в Гц) расположена вертикально, ось времени (в с) — горизонтально. На сонограмме крик изображается в виде серии параллельных линий, самая нижняя из которых представляет собой основную частоту, а вышележащие линии — гармонические обертоны. Учитывались следующие характеристики:

- 1) латентный период — время между болевым стимулом и началом звукового сигнала;
- 2) продолжительность — время от начала звукового сигнала до конца фонации перед первым вдохом;
- 3) максимальная высота основного тона — наибольшее значение основной частоты, которая измерялась, включая «сдвиг» и без него;

- 4) минимальная высота основного тона — наименьшее значение основной частоты;
- 5) «сдвиг» — резкое повышение или понижение основной частоты;
- 6) крик «с голосом», частично «с голосом» или «без голоса»;
- 7) непрерывность крика (непрерывный или отрывистый);
- 8) тип мелодии — снижение, возрастание—снижение, возрастание, снижение—возрастание, плато (иногда тип мелодии невозможно определить);

9) скольжение — быстрое понижение или повышение основной частоты на 600 Гц или больше;

10) бифонация — дополнительная основная частота со своими собственными гармониками, наблюдающаяся наряду с основной частотой, но не параллельная ей и ее гармоникам;

11) вибрато — по крайней мере четырехкратное последовательное повышение и понижение основной частоты;

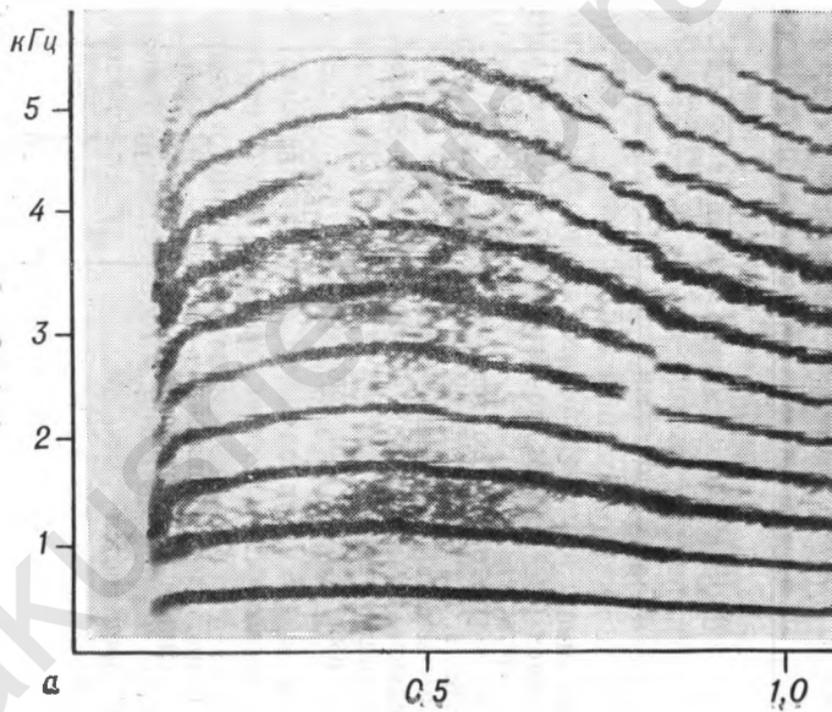
12) «раскаты» — очень низкочастотная часть звукового сигнала.

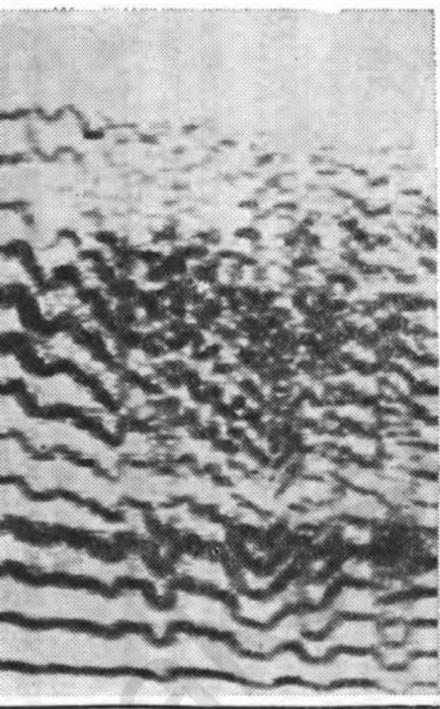
Подробное описание фонетической характеристики было дано ранее [213, 225, 236]. В предыдущих исследованиях использовались также дополнительные характеристики крика. Те характеристики,

Таблица 18

Характеристики крика, вызванного болевым раздражением, у здоровых новорожденных и у детей, перенесших асфиксию (среднее  $\pm$  стандартное отклонение)

	Новорожденные	
	перенесшие асфиксию	здоровые
Число детей	77	27
Число исследований	147	54
Латентный период (с)	$2,3 \pm 1,6$	$1,2 \pm 0,8$
Продолжительность (с)	$2,9 \pm 2,2$	$4,2 \pm 1,8$
Максимальная высота основного тона, не включая «сдвиг», Гц	$1050 \pm 790$	$600 \pm 300$
Максимальная высота основного тона, включая «сдвиг», Гц	$1220 \pm 840$	$860 \pm 440$
Частота появления «сдвига», %	27	20
Максимальная высота тона при «сдвиге», Гц	$1580 \pm 780$	$1710 \pm 470$
Сигналы «с голосом», %	64	63
Непрерывные сигналы, %	75	57
Тип мелодии, %:		
снижение, возрастание — снижение	60	78
возрастание, снижение — возрастание	26	6
плато	10	7
мелодия не определяется	4	4
Скольжение, %	8	0
Бифонация, %	34	2
«Раскаты», %	20	59
Вибрато, %	30	19

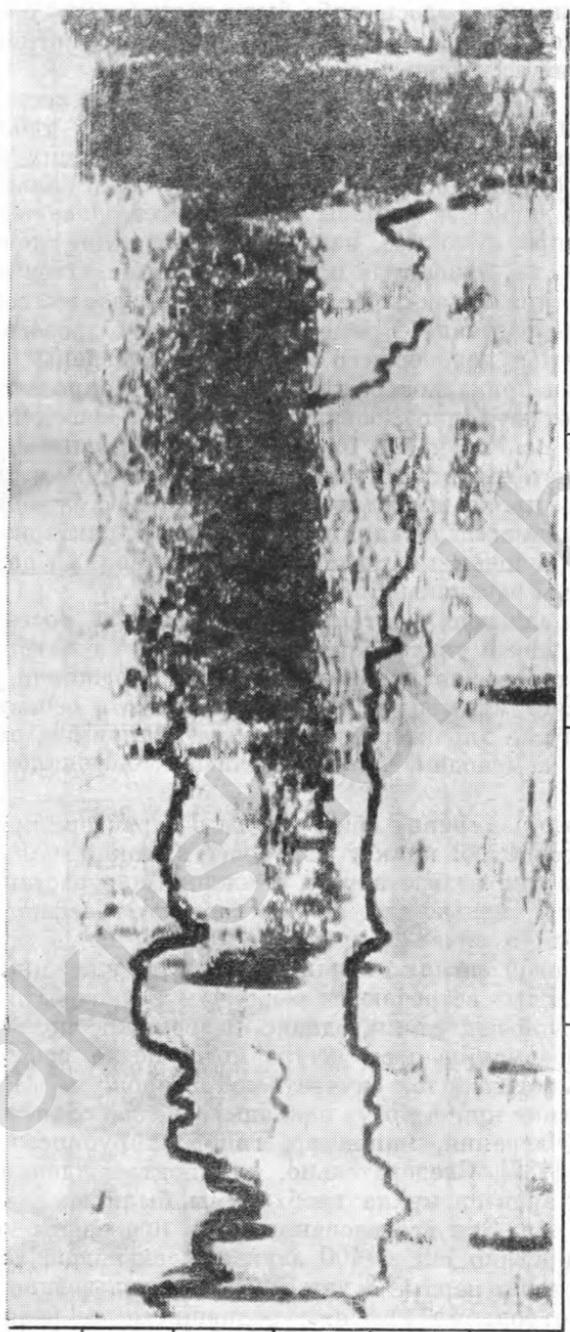




1.5 с

*Рис. 33. Болевой крик здорового (а) и ребенка с патологией (б).*

В первом случае — основная частота звукового сигнала низкая, тип мелодии — снижение или возрастание — снижение; во втором — высокая основная частота звукового сигнала, тип мелодии — возрастание (нестабильное). В начале сигнала отмечается двойная гармоника,



кг/ч

5

4

3

2

1

$\phi$

0,5

1,0

1,5

с

которые не приведены здесь, либо были неинтересны с точки зрения клинической работы, либо оказались неинформативными при анализе влияния асфиксии.

Результаты анализа крика новорожденных, перенесших асфиксию, и контрольной группы детей представлены в табл. 18. Эти результаты показывают, что крик детей, перенесших асфиксию, имеет меньшую продолжительность и значительно большую высоту. Кроме того, звуковые сигналы у таких детей более часто характеризуются непрерывностью, наличием бифонации, скольжения и вибрато. Напротив, «раскаты» встречаются реже. Отмечается также изменение типа мелодии: более часто наблюдается возрастание и снижение—возрастание. Примеры сонограмм здорового новорожденного ребенка и перенесшего асфиксию приведены на рис. 33. Характеристики крика новорожденных детей в определенной степени зависят от функционирования звуковоспроизводящего аппарата, однако в основном они определяются состоянием центральной нервной системы, так как импульсы, необходимые для начала и прекращения крика, имеют центральное происхождение. Кроме того, предыдущие исследования показали, что характеристики крика у детей с нарушениями гортани и с поражениями центральной нервной системы различны [163].

Мы установили, что у детей с повреждениями мозга крик выше по частоте, как и указывается в учебниках педиатрии. Однако звуковая спектрография показала, что при поражении центральной нервной системы меняется не только высота основного тона, но также и другие характеристики крика. Например, отмечаются нарушения типа мелодии, чаще встречаются бифонация и скольжение.

Аналогичные изменения обнаружены в характере крика детей, перенесших асфиксию: крик у них более высокий, чаще встречаются типы мелодии возрастание и снижение—возрастание, а также бифонация и скольжение. Кроме того, при асфиксии время между стимулом и началом крика увеличивается, а крик укорачивается. Звуковой сигнал оканчивается более внезапно и, следовательно, «раскаты» встречаются реже, чем у здоровых детей.

В клинической педиатрии, однако, невозможно получить более детальную информацию о структуре мозга после асфиксии. Это можно сделать только в том случае, если ребенок умер. Кроме того, на характеристики крика могут накладываться свой отпечаток сопутствующие заболевания, например, гипербилирубинемия [235] и гипогликемия [137]. Следовательно, для подтверждения влияния асфиксии на характер крика необходимы были экспериментальные исследования. Эти исследования были проведены на крысах.

Проанализировано около 400 звуковых сигналов, записанных у 69 крыс Вистар в первые 3 дня жизни. Использовано 3 группы животных: контрольные крысята, родившиеся от неоперированных самок (20), контрольные крысята от оперированных самок (21) и крысята, перенесшие внутриутробную гипоксию (28). Операцию производили под эфирным наркозом, пуповину пережимали

Таблица 19

Минимальная и максимальная высота основного тона (в Гц) при спонтанном и вызванном крике (среднее  $\pm$  ошибка среднего) у крыс первых трех дней жизни

Возраст, дни		Минимальная высота			P			Максимальная высота			P		
		1 группа	2 группа	3 группа	1-2	1-3	2-3	1 группа	2 группа	3 группа	1-2	1-3	2-3
1	Вызванный крик	1854 $\pm$ 65	1647 $\pm$ 123	2211 $\pm$ 233	—	—	<0,05	2964 $\pm$ 72	3505 $\pm$ 230	4265 $\pm$ 146	<0,05	<0,001	<0,01
2		2082 $\pm$ 114	2317 $\pm$ 302	2421 $\pm$ 299	—	—	—	3070 $\pm$ 52	3864 $\pm$ 303	3964 $\pm$ 130	<0,01	<0,001	—
3		2390 $\pm$ 110	2464 $\pm$ 253	2490 $\pm$ 255	—	—	—	3220 $\pm$ 100	3936 $\pm$ 274	4081 $\pm$ 239	<0,02	<0,001	—
1	Спонтанный крик	2052 $\pm$ 142	1738 $\pm$ 274	2210 $\pm$ 273	—	—	—	2931 $\pm$ 146	3546 $\pm$ 245	3652 $\pm$ 257	<0,05	<0,01	—
2		1900 $\pm$ 352	1992 $\pm$ 281	1707 $\pm$ 226	—	—	—	2775 $\pm$ 160	3475 $\pm$ 283	3073 $\pm$ 261	<0,05	—	—
3		2100 $\pm$ 326	2175 $\pm$ 339	1769 $\pm$ 254	—	—	—	2937 $\pm$ 132	3788 $\pm$ 431	3831 $\pm$ 306	—	<0,02	—

Таблица 20

Длительность звукового сигнала (в с) при спонтанном и вызванном крике (среднее  $\pm$  ошибка среднего) у крыс первых трех дней жизни

Возраст, дни		1 группа	2 группа	3 группа	P		
					1-2	1-3	2-3
1	Вызванный крик	0,28 $\pm$ 0,01	0,21 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,02	<0,001	<0,001	—
2		0,23 $\pm$ 0,01	0,20 $\pm$ 0,04	0,11 $\pm$ 0,02	—	<0,001	<0,05
3		0,21 $\pm$ 0,01	0,11 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,02	<0,001	<0,001	—
1	Спонтанный крик	0,22 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,02	—	—	—
2		0,16 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,02	—	—	—
3		0,16 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,02	—	—	—

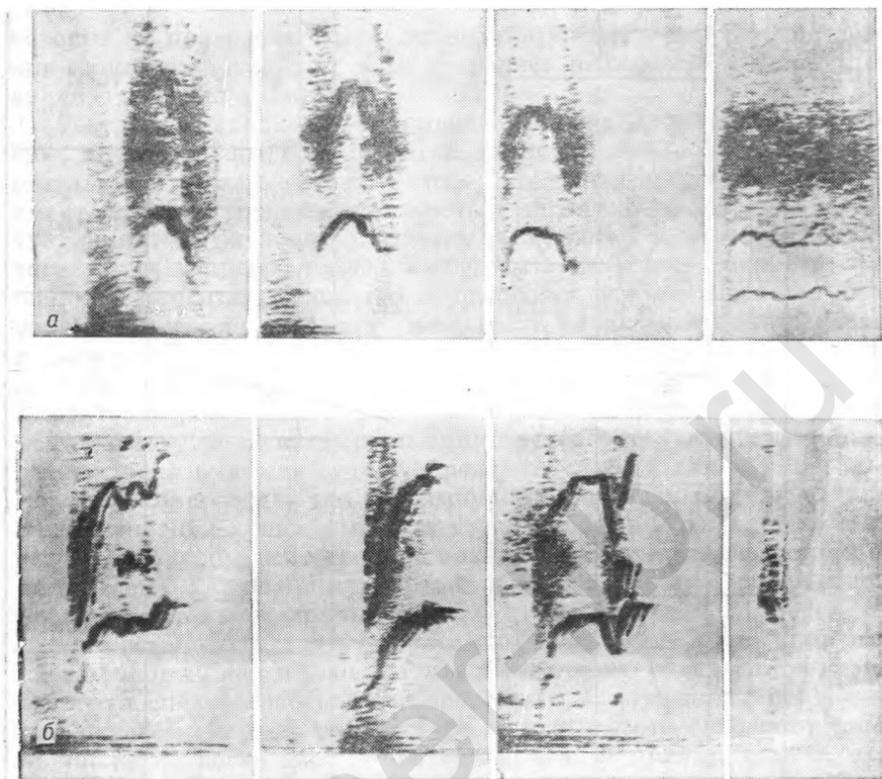


Рис. 34. Болевой крик контрольного новорожденного крысенка (а) и перенесшего внутриутробную гипоксию (б).

Основная частота у контрольного животного ниже, чем у подопытного. Тип мелодии: в первом случае — возрастание — снижение, во втором — возрастание.

с помощью небольшого крючка [11]. Пережатие продолжали до тех пор, пока частота пульса плода не снижалась до 50 уд/мин, что происходило обычно в течение 12—20 мин. Крыс оперировали на 17—21-й день беременности; из каждого помета у 3—4 животных вызывали гипоксию, остальные служили контролем.

Спонтанные и вызванные болевым раздражением (укол задней лапки) звуковые сигналы записывали на магнитофоны «Комета» или «Весна» и обрабатывали на приборе «Sona-Graph 7029А». Определяли продолжительность звукового сигнала, а также минимальную и максимальную высоту основного тона. У крыс, перенесших перинатальную внутриутробную гипоксию, минимальная и максимальная высота основного тона больше, чем у контрольных животных обеих групп (табл. 19). Различия наиболее выражены в случае болевого крика. Продолжительность звукового сигнала у подопытных животных меньше, чем у контрольных (табл. 20). На

рис. 34 приведены примеры сонограмм контрольного крысенка (а) и перенесшего внутриутробную гипоксию (б).

Некоторые крысы, подвергнутые гипоксии, после рождения были в очень тяжелом состоянии и умерли в первый день жизни. Высота основного тона у таких животных была наибольшей, что является прямым подтверждением влияния асфиксии на развитие изменений в характере крика. Весьма вероятно, что изменения звука связаны с повреждением ядер таламуса и гипоталамуса и с нарушениями внешнего дыхания вследствие гипоксии.

Анализ крика крыс еще не полностью завершен к настоящему времени. Предварительные результаты показывают, что имеются интересные изменения типа мелодии. Например, следует упомянуть, что у контрольных крыс тип мелодии снижен наблюдается в 11% случаев, а возрастание—снижение — в 50%. Оба эти типа мелодии также наиболее часто встречаются у здоровых детей. Возрастание отмечено у 26% контрольных крыс. После внутриутробной гипоксии снижение наблюдается в 4% случаев, возрастание—снижение — в 38% и возрастание — в 39%.

Анализ звуков, издаваемых крысами, выявил интересные особенности, которые могут быть непосредственно сопоставлены с криком новорожденных детей, перенесших асфиксию. Анализ крика животных, перенесших экспериментальную внутриутробную гипоксию, подтвердил предположение о том, что у детей именно асфиксия ответственна за изменения характера крика.

## 10. Респираторный дистресс-синдром: патофизиология, профилактика, лечение

М. Халлман (Финляндия)

Респираторный дистресс-синдром (болезнь гиалиновых мембран, РДС) характеризуется снижением газообмена в легких после рождения. Однако пока еще нет описания четкой клиники этого состояния, которое помогало бы дифференцировать это состояние от других сходных заболеваний периода новорожденности. Основная причина склонности к ателектазам при этом состоянии — дефицит сурфактанта. В развитии симптомов и признаков прогрессирующей дыхательной недостаточности играют роль, кроме дефицита сурфактанта, и другие факторы, связанные с незрелостью, которые мешают очищению от легочной жидкости, нарушают нормальный ход перестройки сердечно-сосудистой системы. Разработка новых терапевтических средств, направленных на компенсацию нарушенной легочной вентиляции и газообмена, заметно повысила выживаемость больных; однако иногда это достигается ценой тяжелого повреждения ткани легких в результате некоторых лечебных мероприятий, незрелости дыхательной и сердечно-сосудистой системы, и, особенно, задержки закрытия артериального протока. В последние годы отмечаются некоторые успехи в снижении частоты РДС, но ее снижение заторможено стабильно высокими уровнями недонашивания. В настоящей главе обобщены последние данные в области патогенеза, профилактики и лечения РДС.

Сурфактант снижает поверхностное натяжение периферических дыхательных путей. Биосинтез сурфактанта происходит в микросомальных мембранах альвеолярных клеток II типа. Эти клетки морфологически можно отличить от кубического эпителия, покрывающего периферический отдел будущих дыхательных путей, начиная с 20—23-й недели внутриутробного развития. Однако при нормальной беременности биосинтез и секреция сурфактанта становятся достаточными для поддержания стабильности альвеол 3 мес спустя.

Количество сурфактанта, которое имеется в дыхательных путях к моменту родов и секретуруется вскоре после рождения, в значительной мере определяет, пройдет ли перинатальная перестройка гладко, с минимальными дыхательными нарушениями, или же разовьется РДС. Возможно, что у жизнеспособных плодов сурфактант никогда не отсутствует.

Еще до конца не ясно, что ведет к количественному дефициту сурфактанта при РДС: нарушение его биосинтеза, внутриклеточного транспорта или экзоцитоз; но есть данные, свидетельствующие

щие о том, что созревание процесса секреции включает несколько этапов [105]. У незрелого сурфактанта без фосфатидилглицерина, по-видимому, нарушаются секреторные и поверхностные свойства, последующее появление фосфатидилинозита и фосфатидилглицерина регулируется миоинозитом; наблюдаемый при РДС недостаток фосфатидилглицерина вызывается высоким уровнем миоинозита. Этот шестиатомный сахароспирт блокирует синтез фосфатидилглицерина в клетках II типа, элиминируя нужный предшественник — СДР-диглицерид. Однако низкое содержание миоинозита в зрелых клетках II типа ведет к образованию фосфатидилглицерина [111].

К 16-й неделе внутриутробной жизни у плода сформированы 16 (от 8 до 32) сегментарных бронхиальных ветвей. Позднее от терминальных бронхиол ответвляются будущие респираторные бронхиолы и развивается сосудистая ткань дистальных отрезков дыхательных путей. Примерно к 24-й неделе внутриутробного развития капилляры входят в тесный контакт с вновь образованными респираторными бронхиолами и альвеолярными протоками.

В третьем триместре увеличивается размер будущих дыхательных путей, становится тоньше интерстициальная ткань легких. Незадолго до родов начинают появляться истинные альвеолы (путем выпячивания стенок альвеолярных протоков). Дыхательный эпителий становится более сферическим, уменьшается радиус терминальных дыхательных мешочков. Воздухоносные пути могут стать очень чувствительными к воздействию сил сжатия. (В соответствии с законом Лапласа  $P = 2\sigma/r$  — сферические поверхности;  $P = \sigma/r$  — цилиндрические поверхности, где  $P$  — коллабирующее давление,  $\sigma$  — поверхностное натяжение,  $r$  — радиус.)

Легочная жидкость плода, которая секретируется путем активного транспорта, растягивает будущие дыхательные пути и участвует в образовании амниотической жидкости. Перед родами ее секреция уменьшается; во время родов она абсорбируется, что способствует очищению дыхательных путей. Задержка легочной жидкости при РДС может быть результатом продолжающейся ее секреции [175].

Сердечно-сосудистая система глубоководноношенных детей имеет характеристики, значительно увеличивающие риск отека и вторичного повреждения легких. Уменьшение сопротивления легочных сосудов и увеличение общего сосудистого сопротивления после рождения существенно изменяет давление в сердечно-сосудистой системе. Часто широкий артериальный проток, просвет которого может превышать просвет восходящей аорты, не может сократиться при возрастании напряжения кислорода и обеспечивает у недоношенного ребенка свободное сообщение между большим и малым кругами (шунт слева направо).

У плода левый желудочек обеспечивает только 35% сердечного выброса. Организм незрелого ребенка способен лишь незначительно увеличить сердечный выброс после родов в ответ на такие стрессовые ситуации, как наличие шунта или гиперволеми. У яг-

вят в третьем триместре внутриутробного развития часть сердечного выброса, направленная в легкие, увеличивается с 3 до 8%; при этом число легочных артерий возрастает в 3—5 раз на 1 кг массы тела [146]. Более того, у незрелых индивидуумов несовершенна реакция легочных сосудов на гипоксию и раздражение симпатической нервной системы.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при РДС у глубоко недоношенных детей сброс крови слева направо через открытый артериальный проток появляется довольно рано. После рождения выброс крови увеличивается очень интенсивно, у таких детей может возникнуть перегрузка легочных сосудов с повреждением эндотелия капилляров и нарушением газообмена [216].

В последнее десятилетие частота РДС снизилась, возможно, под влиянием успехов в акушерском ведении преждевременных родов и беременности высокого риска. Однако частота РДС в группе глубоко недоношенных возросла, так как всего 10 лет назад они погибали раньше, чем мог быть диагностирован РДС.

К сожалению, почти нет тенденции к уменьшению недоношивания, и недоношенность служит основной причиной того, что РДС остается основной проблемой неонатологии.

Методом оценки зрелости плода является исследование амниотической жидкости на сурфактант [96]. Отношение концентрации лецитина к сфингомиелину (L/S) — точный индекс зрелости легких плода. Однако при диабете примерно в 6% случаев индекс L/S может быть «ложно зрелым». Исследование профиля легких повышает надежность отношения L/S. Особенно важно определение фосфатидилглицерина, так как его отсутствие указывает на незрелость легких. При наличии диабета у матери и при тяжелой изоиммунизации можно исключить РДС в том случае, если отношение L/S превышает 2 при наличии фосфатидилглицерина. При ускоренном созревании фосфатидилглицерин может появиться раньше, чем установится «зрелое» отношение L/S, иногда ранее 28-й недели беременности, при этом РДС у ребенка не разовьется [109].

Назначение женщине при наступлении преждевременных родов глюкокортикоидов уменьшает частоту РДС. Однако широкое назначение гормонов не оправдано по перечисленным ниже причинам.

1. Побочное действие: препарат может вызвать смерть плода при маточно-плацентарной недостаточности; кроме того, в эксперименте на животных доказано возникновение необратимых нарушений функции мозга при пренатальном применении глюкокортикоидов [223]. У детей подобных влияний не обнаружено, но срок наблюдения не столь длительный.

2. Глюкокортикоиды действуют на разных больных очень по-разному. Если исключить все случаи, когда в гормонах нет необходимости, т. е. при возрасте плода до 25-й недели или старше 34-й недели внутриутробного развития, при наличии признаков зрелости легких, при низком риске развития РДС у зрелых плодов

и т. д., то только у одного из 20 плодов этот препарат оказывает свое действие;

3. Глюкокортикоиды, ускоряя созревание, задерживают рост легких.

В целом, гормональная профилактика снижает частоту РДС на 5—15%; при улучшении акушерской помощи преимущества глюкокортикоидов уменьшаются.

Кроме глюкокортикоидов, созревание ускоряют тиреоидные гормоны, катехоламины, препараты, повышающие содержание цАМФ, пролактин, эстрогены; тогда как инсулин и тестостерон задерживают созревание легких [101]. Однако гормоны могут подавлять физиологические механизмы, которые вызывают созревание. Есть еще один подход, который заключается в том, чтобы «запустить» собственные механизмы созревания. Это можно сделать, понизив снабжение плода глюкозой [112], но как было показано, это небезопасно.

В происхождении РДС определенную роль играет повреждение легких. Наиболее известными признаками вторичного повреждения легких являются гистиоцитарные мембраны, состоящие из компонентов плазмы, погибших эпителиальных клеток и сурфактанта. Иногда даже во время «нормальной» перестройки организма новорожденного могут возникать повреждения легких и увеличение проницаемости альвеолярного эпителия во время первых вдохов. Это свидетельствует о наличии потенциально травмирующих факторов в этот период.

Повреждение легких зависит от степени незрелости, методов терапии (применение искусственной вентиляции легких), а также асфиксии и инфекции. Наличие большого числа потенциально опасных факторов затрудняет как выяснение их роли в повреждении легких, так и попытки смягчить их действие.

Тяжесть и клинические проявления РДС, как правило, зависят от гестационного возраста. «Типичный» РДС раньше связывали со значительно сниженной жизнеспособностью, высокой частотой различных вмешательств и гестационным возрастом 30—35 нед. Сейчас РДС также часто встречается у глубоко недоношенных (менее 30 нед внутриутробного развития) и представляет большую опасность в связи с длительными манипуляциями. У глубоко недоношенного ребенка РДС характеризуется дыхательной недостаточностью с рождения, отеком легких, значительной кардиомегалией, переполнением легочных вен, значительным сбросом крови слева направо через открытый артериальный проток. Классические признаки РДС — скачущий пульс, недостаточность кровообращения по большому кругу — могут быть слабо выражены. Несмотря на вспомогательное дыхание и раннее (в среднем через 2 дня) закрытие артериального протока, у этих больных могут быть различные осложнения, такие, как внутричерепное кровоизлияние, разрывы легких, бронхолегочная дисплазия, некротический энтероколит. Иногда возникает необходимость в парентеральном питании.

У более зрелых недоношенных РДС проявляется в виде чистой формы недостатка сурфактанта, тогда как другие факторы незрелости и вторичное повреждение легких играют меньшую роль. Для редких случаев РДС у почти доношенных детей характерны признаки, которые трудны для диагноза, что затягивает начало лечения. У них бывает учащенное, но без видимых усилий спонтанное дыхание, небольшое втяжение грудной клетки, при этом рентгенологические признаки ателектаза не выражены (так как спадаются только вновь образованные крошечные альвеолы, а не все дыхательные субъединицы). Несмотря на это, может наблюдаться тяжелая гипоксемия и спазм легочных сосудов. Лечение бывает неэффективным до тех пор, пока не достигается адекватная вентиляция [110].

Основная цель лечения РДС заключается в обеспечении эффективного газообмена, без нарушения равновесия оттока и притока крови, предупреждении серьезного повреждения легких и обеспечения оптимального созревания и роста.

Большое внимание следует уделять и другим проблемам, которые возникают при уходе за всяким недоношенным ребенком даже без РДС. Пренебрежение этими сторонами существенно отягощает течение РДС. Дети с выраженным РДС находятся в шоке, у них развивается гипотония, метаболический ацидоз и олигурия. Если гипотония вначале отсутствовала, она может возникнуть очень быстро, вследствие неадекватной вентиляции, что затрудняет работу сердца. Однако применение большого количества жидкости и коллоидных растворов должно быть ограничено из-за риска увеличения проницаемости альвеол и развития отека легких; общее количество жидкости не должно превышать 60—80 мл/кг в сутки в острый период болезни. Как только удалось добиться коррекции первоначальной недостаточности кровообращения и метаболического ацидоза, необходимо назначить адекватное питание энтерально с парентеральным добавлением недостающих питательных веществ. Назначать недоношенным детям витамины и железо следует очень осторожно. В отдельных случаях при длительном парентеральном питании может возникать пищевая недостаточность, особенно в отношении таких веществ, как карнитин, миоинозит, таурин.

Для профилактики ретролентальной фиброплазии необходим тщательный контроль напряжения  $O_2$  в крови. Предпочтительно, но не обязательно вводить катетер в правую лучевую артерию. Иногда его можно заменить кожными датчиками  $P_aO_2$  и  $PCO_2$  для длительного наблюдения; кроме того, это помогает контролировать эффективность ИВЛ.

Чрескожный контроль  $O_2$  обязателен во всех случаях РДС, хотя бы в остром периоде.

Основной фактор в лечении РДС для снятия гипоксии — кислород. Около 20—30% всех детей с РДС могут быть вылечены только оксигенотерапией; в остальных случаях необходима вспомогательная вентиляция.

Вентиляция — наиболее важный момент в снижении смертности, наблюдаемом в последние годы. Она оказывается в большинстве случаев эффективной, кроме случаев глубокой недоношенности (масса тела до 1000 г) и наличия осложнений со стороны нервной системы. В большинстве лечебных учреждений перешли от дыхания с измененным давлением (т. е. положительным или отрицательным) на механическую вентиляцию. Эффективна перемежающаяся ИВЛ с редкими циклами (40—10 циклов в 1 мин), длительным вдохом (0,8—1,2 с), относительно низким давлением на вдохе (менее 30 см вод. ст.) и высоким временным соотношением вдох/выдох (вначале около 1). Альвеолы при этом расправляются на время, достаточное для газообмена; кровообращение нарушается мало.

Вентиляция под положительным давлением с высокой частотой создает «дыхательные толчки» с частотой от 1 до 30 Гц (1 Гц = 60 циклов в 1 мин). Удивительно, но этот способ ведет к нормокардии и создает достаточный газообмен. Вентиляция с высокой частотой предпочтительна при лечении синдромов утечки воздуха, особенно интерстициальной эмфиземы [156].

Изучается влияние миорелаксантов при ИВЛ; они предупреждают самостоятельное дыхание на вдохе. Замечено, что при назначении панкурониума уменьшается продолжительность ИВЛ, реже возникает утечка воздуха. Однако при этом увеличивается частота побочных действий на сердечно-сосудистую систему, нарушаются отношения дыхание/кровообращение, исключаются положительные стороны самостоятельного дыхания. Недоношенным детям с РДС миорелаксанты не показаны.

У 50% детей с массой тела до 1500 г имеются признаки открытого артериального протока. Обычно классические симптомы — скачущий пульс, тахикардия, нарушения периферического кровообращения, увеличение печени — появляются в первые 10 дней жизни, однако при значительном сбросе слева направо, приводящем к застою в легких и сердечной декомпенсации, они возникают раньше.

Лечение открытого артериального протока включает такие консервативные методы, как ограничение жидкости, введение эритро-массы, вентиляцию, сердечные гликозиды и диуретики, а также фармакологические препараты, вызывающие спазм протока путем выведения простагландина Е (ингибиторы простагландинсинтазы — в основном индометацин). Это лечение следует начинать рано, до развертывания всей клинической картины, что ведет к уменьшению частоты хирургических вмешательств и уменьшает тяжесть повреждения легких [124].

## 11. Влияние внутриутробной гипоксии на развитие респираторного дистресс-синдрома у новорожденных (экспериментальные данные)

Т. П. Жукова (СССР), М. Халлман (Финляндия)

Патология органов дыхания плода и новорожденного до сих пор остается актуальной проблемой педиатрии. Клинические наблюдения показывают, что различные заболевания матери во время беременности и осложнения в родах могут оказаться причиной возникновения интранатальных и постнатальных пневмоний. В условиях осложненной беременности могут возникнуть и отклонения в развитии легочной ткани. Немаловажное место среди вредных факторов, могущих явиться причиной патологии и нарушений развития легких, занимает гипоксия. Однако до настоящего времени многие стороны патогенеза повреждений легких под влиянием кислородной недостаточности и асфиксии и воздействие этих факторов на последующее развитие легких остаются невыясненными.

Как было показано в предыдущей главе, серьезным осложнением перинатального периода является респираторный дистресс-синдром (РДС), который наблюдается преимущественно у недоношенных новорожденных детей с массой тела менее 2500 г. РДС у новорожденных рассматривается как болезнь развития, обусловленная в первую очередь незрелостью легочного сурфактанта [51, 108]. Существенный вклад в проявления этой болезни вносят факторы, связанные с незрелостью сердечно-сосудистой системы, гормональными нарушениями в организме матери и др.

Перинатальная гипоксия и асфиксия в родах, как показывают клинические наблюдения, увеличивают частоту возникновения и тяжесть РДС.

В то же время мы мало знаем о возможном неблагоприятном воздействии кислородной недостаточности на созревание фосфолипидов легочного сурфактанта. Попытки исследовать этот вопрос на плодах овцы не дали убедительных доказательств [195].

Поскольку изменения сурфактантного пула в процессе развития и лежащая в их основе гормональная регуляция у плодов человека и экспериментальных животных сходны [101, 112, 246], то вполне закономерно при исследовании этих процессов прибегнуть к экспериментальной модели. Следует, однако, учитывать видоспецифичность сроков созревания.

Действие внутриутробной асфиксии на развитие легких исследовали на плодах крысы. Асфиксию вызывали внутриутробно, без извлечения плодов из матки [14]. Кровоток через сосуды пуповины прерывали путем подтягивания пупочного канатика с помощью тонкого крючка. Пережатие сосудов продолжалось 18—40 мин до тех пор, пока частота сердечных сокращений не уменьшалась до 45—50 уд/мин. После этого пережатие сосудов пуповины прекращалось, что приводило к восстановлению кровотока; частота сердечных сокращений возвращалась к норме, как правило, через 2—5 мин. Пуповину пережимали у 4 плодов независимо от их числа в помете. Остальные плоды служили контролем. В течение всего эксперимента у контрольных плодов сохранялась нормальная величина сердечных сокращений. Температуру плодов поддерживали около 37 °С. Операцию по пережатию пуповины производили на 17—18-й и 20—21-й день беременности. На 21-й день внутриутробного развития после лапаротомии беременной крысы плоды извлекали из матки путем кесарева сечения, обсушивали и наблюдали в атмосфере комнатного воздуха в течение 40—60 мин.

После этого плоды декапитировали, извлекали легкие и мозг и фиксировали их в жидкости Карнуа для последующих гистологических исследований (мозг в целом и правое легкое). Левое легкое использовали для анализа фосфолипидов. Для окрашивания легочной ткани применяли следующие методы: гематоксилин-эозин; орсеин; метод Маллори; метод Гомори для импрегнации соединительной ткани, а также ПАС-реакцию, в отдельных случаях с предварительной обработкой диастазой.

Для анализа фосфолипидов левое легкое замораживали при  $-78^{\circ}\text{C}$ , взвешивали и гомогенизировали в 0,9% растворе NaCl. В гомогенате определяли содержание белка по методу Лоури. Липиды экстрагировали по методу, описанному Bligh и Dyer [59]. Разделение фосфолипидов производили с помощью двумерной тонкослойной хроматографии [108]. Количество липидов в отдельных фракциях устанавливали по содержанию фосфора. Количество ненасыщенного лецитина определяли по методу, описанному Mason и соавт. [157].

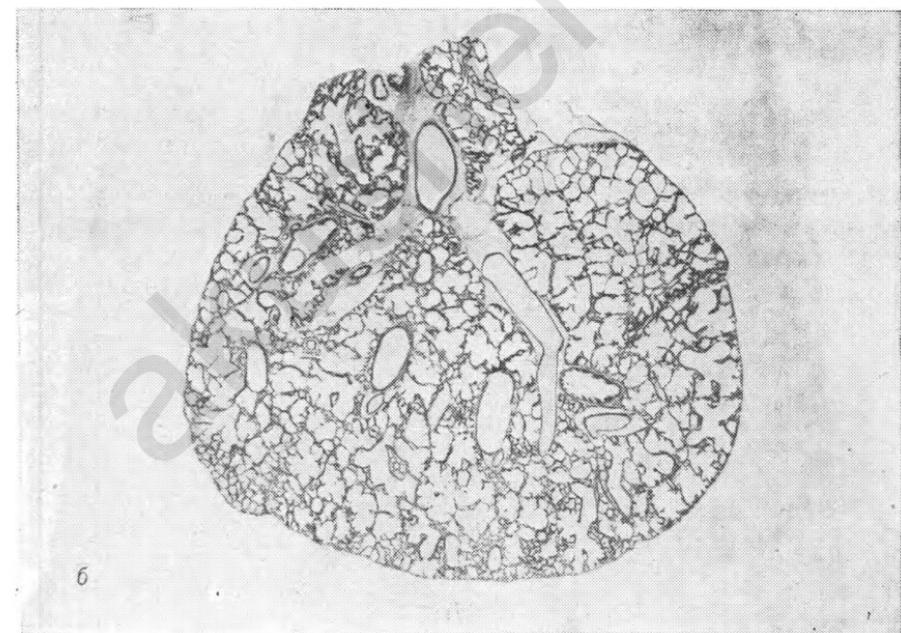
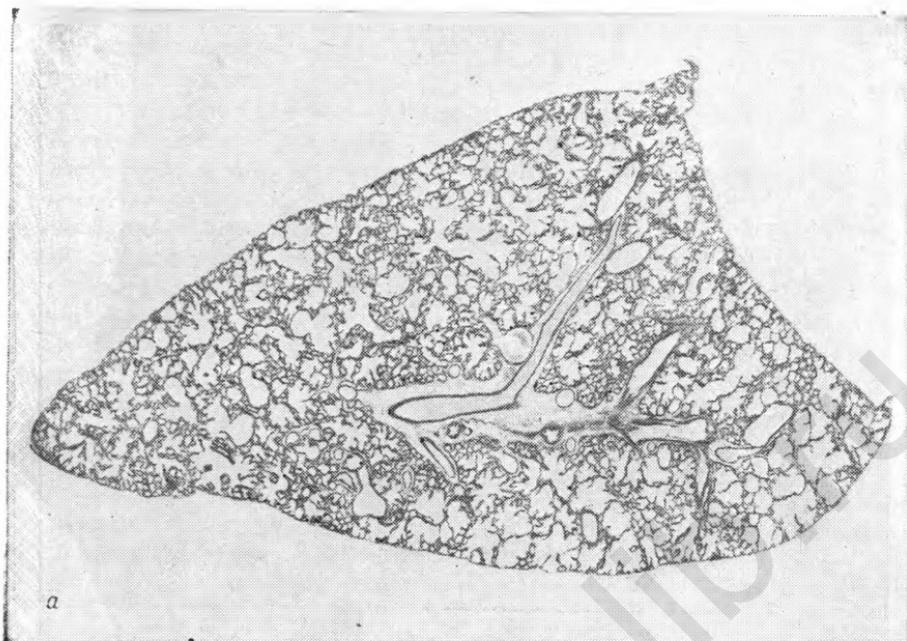
При наблюдениях за состоянием плодов, извлеченных через сутки или более после операции по пережатию пуповины, было отмечено, что в поведении и жизнеспособности между контрольными и перенесшими гипоксию плодами имеются существенные различия. У контрольных животных после короткого периода апноэ устанавливалось ритмичное дыхание. Они быстро переворачивались на живот; начинали кричать, особенно в ответ на тактильные раздражения; проявляли поисковый и сосательный рефлексы. Их кожа имела розовый цвет. Напротив, крысята, перенесшие циркуляторную гипоксию, лежали на боку и не переворачивались. У некоторых животных спонтанное дыхание вообще не появлялось. Во многих случаях только болевое раздражение вызывало дыхательные движения. Часть из них погибала через 30—40 мин после «рожде-

ния». Поворожденные, перенесшие асфиксию на 20-й день, у которых устанавливалось ритмичное дыхание, оставались цианотичными или бледными. Крысята плохо подползали к самке, часто не сосали. В ряде случаев это состояние не имело тенденции к нормализации, и самка таких крысят обычно съедала. Выжившие животные, как правило, позднее не имели существенных отличий в общесоматическом развитии от контрольных крыс.

По своей массе легкие животных, перенесших гипоксию, незначительно отличались от таковых контрольных крыс. Лишь в отдельных случаях она была снижена. Легкие контрольных плодов были равномерно растянуты и в целом не имели признаков ателектаза (рис. 35, а, 36, а).

Структурные изменения в легочной ткани плодов и поворожденных через сутки и более после асфиксии во многом зависели от срока развития, на котором плод подвергался действию этого фактора. Если операция по пережатию пуповины производилась на 17—18-м дне внутриутробного развития, то в большинстве случаев через сутки после асфиксии степень растяжения воздухоносных путей соответствовала норме (рис. 35, б). У части крыс (3 из 14) альвеолярные ходы и альвеолы были резко растянуты, что позволяло говорить об эмфизематозном состоянии (рис. 36, б). Во многих случаях в легочной ткани имели место небольшие кровоизлияния. В просвете бронхиол и альвеол выявлялись эозинофильная и ПАС-положительная зернистость. Волокнистая соединительная ткань выглядела менее зрелой по сравнению с таковой в легких контрольных плодов. Вокруг альвеол отчетливо выделялись отдельные грубые коллагеновые волокна, чего не наблюдалось в норме. Отмечались также признаки недоразвития и уменьшения числа эластических волокон. Со стороны сосудистой системы выявлялись признаки венозного застоя и неравномерность просвета капилляров.

Через сутки после асфиксии, имевшей место на 20-й день внутриутробного развития, легкие были уменьшены в размере, имели темно-красный цвет и более плотную консистенцию по сравнению с легкими контрольных плодов из тех же пометов. У плодов, перенесших гипоксию, размеры долек и число альвеол были уменьшены; воздухоносные пути слабо заполнены воздухом. В основном они были представлены альвеолярными ходами. На срезах определялись обширные участки ателектаза, утолщенные межальвеолярные перегородки, сужение просвета бронхов, иногда извитые бронхи (рис. 37, б, 38). Просветы бронхов, альвеолярных ходов и альвеол во всех случаях были заполнены эозинофильной и резко выраженной ПАС-положительной зернистостью, экссудатом, продуктами некроза. Здесь же встречались слущенные клетки альвеолярного эпителия или небольшие группы полиморфноядерных лейкоцитов, реже — лимфоциты. Альвеолярный эпителий, стенки бронхов и интерстициальная соединительная ткань были отечны. Характерно разрастание соединительной ткани и обилие коллагеновых волокон (рис. 39). В то же время эластические волокна, осо-



*Рис. 35. Срезы через легкие новорожденных крыс.*

*а — контроль; б — асфиксия на 17-й день внутриутробного развития. Окраска гематоксилин-эозином. X15.*

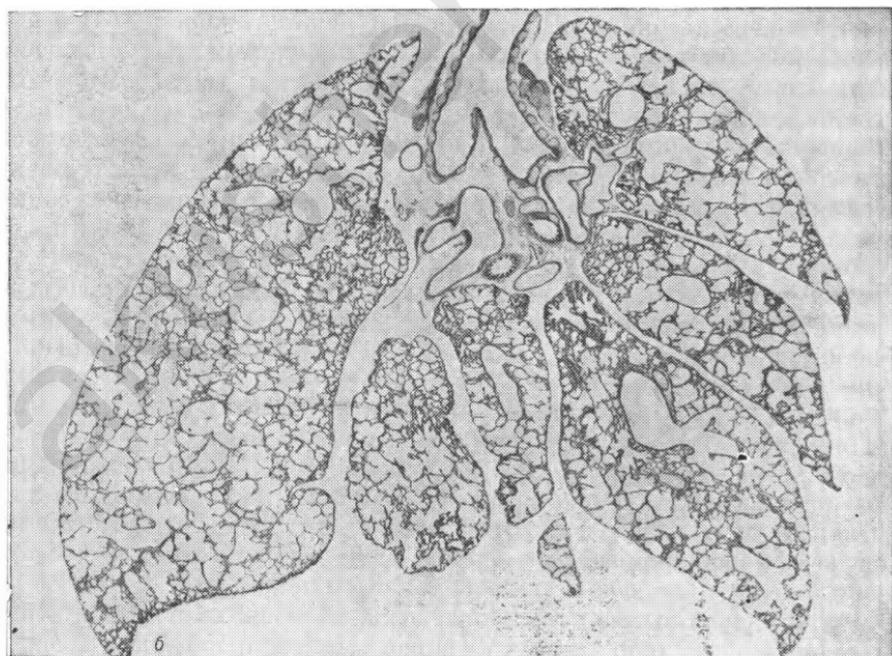
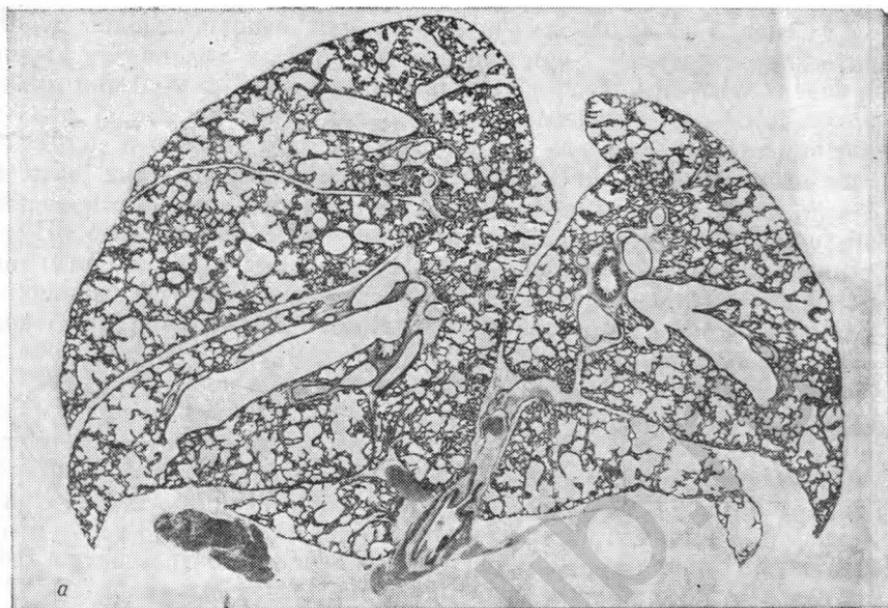


Рис. 36. Срезы через легкие новорожденных крыс.

*a* — контроль; *б* — асфиксия на 18-й день внутриутробного развития. Видны обширные эмфизематозные участки. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 15$ .

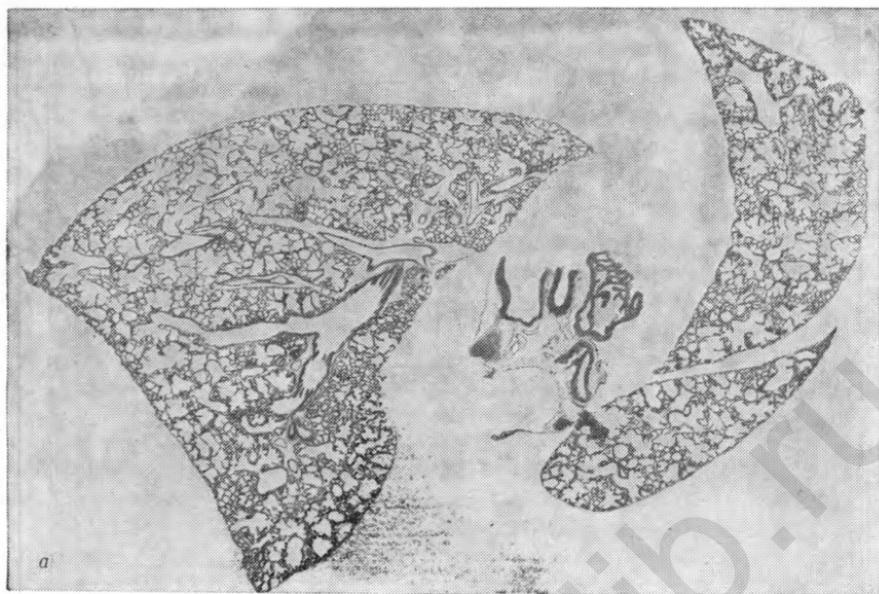
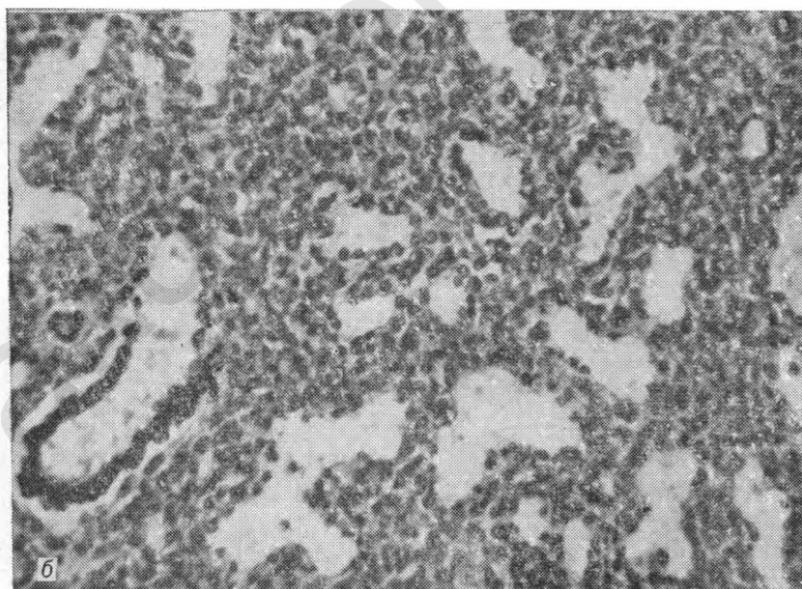
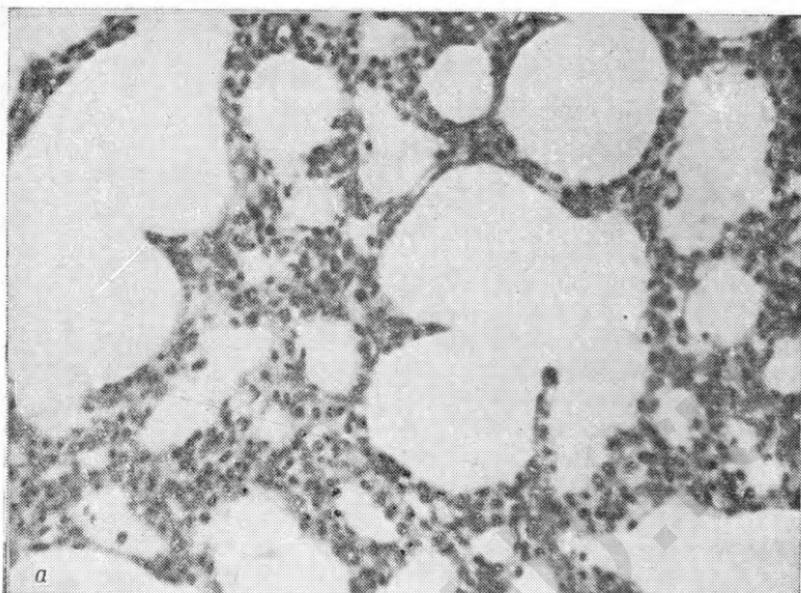


Рис. 37. Срезы через легкие новорожденных крыс.  
а — контроль; б — асфиксия на 20-й день внутриутробного развития. Видны мелкие альвеолы частично в состоянии ателектаза. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 15$ .



*Рис. 38. Срезы через легкие новорожденных крыс.*

*а — контроль; б — асфиксия на 20-й день внутриутробного развития. Видны утолщенные межальвеоларные перегородки, сужение просвета бронхиолы и перибронхиальный отек, мелкие альвеолы. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 10 \times 7$ .*

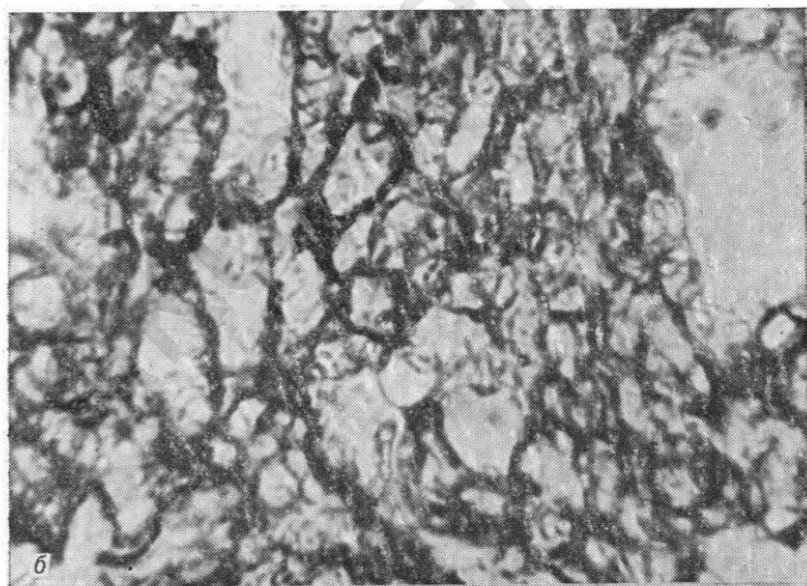
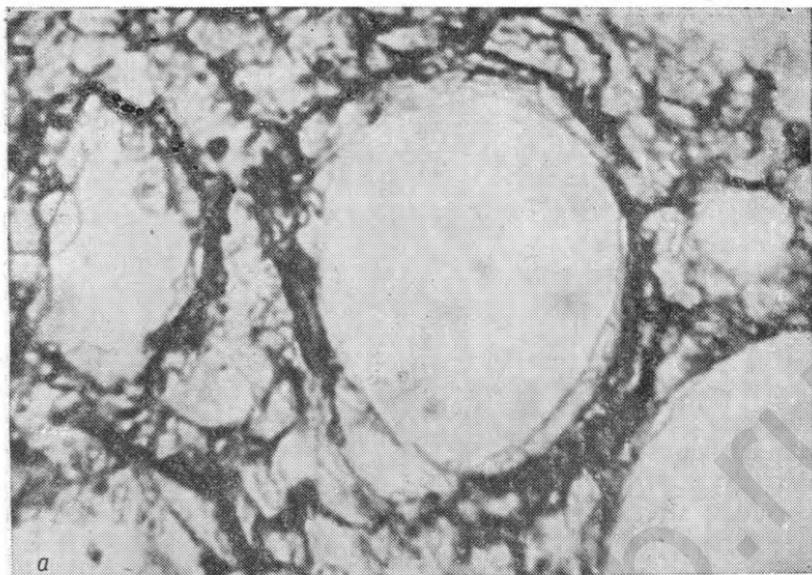
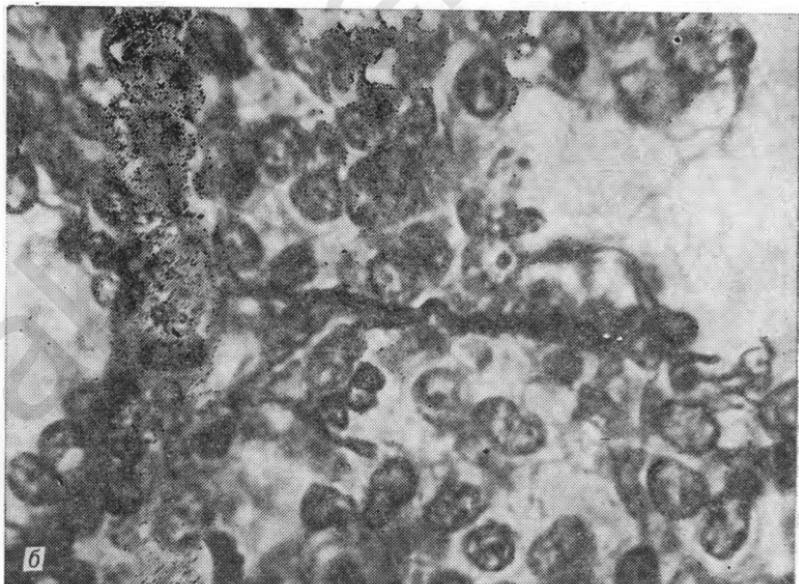
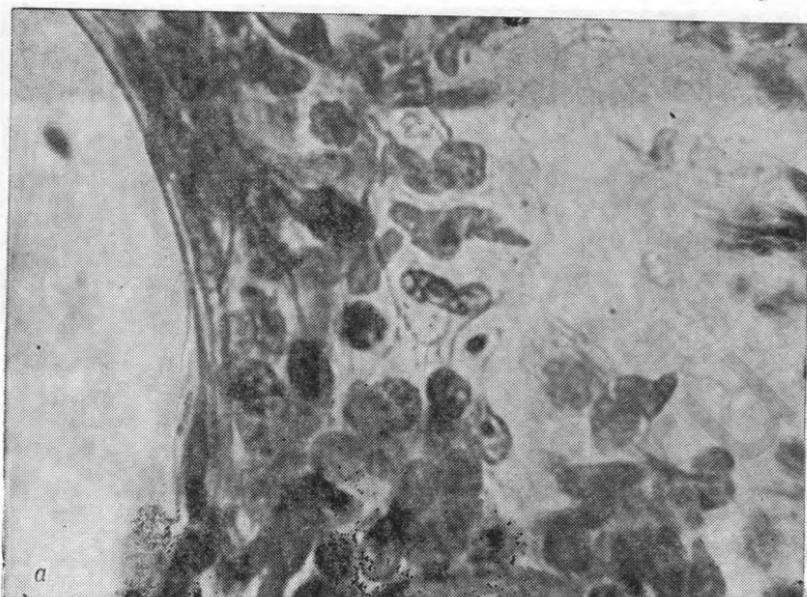


Рис. 39. Соединительнотканый каркас легочной ткани новорожденных крыс.  
а — контроль; б — асфиксия на 20-й день внутриутробного развития. Импрегнация по методу Гомори.  $\times 40 \times 7$ .



*Рис. 40. Эластические волокна в легочной ткани новорожденных крыс.  
а — контроль; б — асфиксия на 20-й день внутриутробного развития. Видны утолщенные извитые эластические волокна в интерстициальной ткани и короткие тонкие волоконца в стенке альвеол. Окраска орсеином.  $\times 40\times 7$ .*

бенно вокруг или вблизи входа в альвеолы были немногочисленны; среди них выделялись извитые и фрагментированные волокна (рис. 40). Клетки альвеолярного эпителия отличались уменьшенным содержанием гликогена по сравнению с контролем.

Со стороны сосудистой системы наблюдались картины венозного застоя, преимущественно в крупных венах, сокращение просвета артериол, расширение или неравномерность просвета капилляров, нередко вследствие набухания эндотелиальных клеток.

В большинстве случаев в легочной ткани в целом или в отдельных долях были видны кровоизлияния — от мелких диапедезных до более обширных геморрагий в междольковой или перибронхиальной соединительной ткани, в полости альвеол и альвеолярных ходов.

Таким образом, следствием острой асфиксии, перенесенной на 20-й день внутриутробного развития, является отечно-геморрагический комплекс изменений с развитием частичного или полного ателектаза. Признаки задержки развития выражены слабее, чем при перенесенной асфиксии, на 17—18-й день внутриутробного развития. Они относились преимущественно к недоразвитию эластических структур. Наиболее отчетливо эти изменения выступают у поворожденных животных.

Неоднородности структурных изменений в легочной ткани под влиянием острой гипоксии в разные сроки беременности соответствует разный характер изменений фосфолипидных компонентов легочного сурфактанта. Поскольку между двумя контрольными группами — плодами от оперированных самок, не подвергавшимися действию гипоксии, и плодами от интактных крыс, — никаких

Таблица 21

Влияние асфиксии на содержание ненасыщенного лецитина, общих фосфолипидов и белка в легких плодов крыс на 21-й день внутриутробного развития

Группы животных	Число животных	Общие фосфолипиды, мкмоль на 1 г влажной ткани	Ненасыщенный лецитин, мкмоль на 1 г влажной ткани	Белок, мг на 1 г влажной ткани	Фосфолипиды/белок, мкмоль/мг
Контрольная асфиксия	14	21,6±6,7	5,3±1,2	42,7±10,7	0,51±0,15
Подвергшиеся асфиксии на 17—18-й день внутриутробного развития	8	22,3±7,8	5,6±1,6	45,4±10,3	0,49±0,12
Подвергшиеся асфиксии на 20-й день внутриутробного развития	5	17,7±6,8	3,9±0,9*	42,7±13,0	0,42±0,21

\* Статистически достоверное различие по сравнению с контролем ( $P < 0,025$ ).

различий обнаружено не было, результаты анализа фосфолипидов у этих животных рассматриваются вместе.

Содержание белка в легочной ткани плодов не претерпевало статистически значимых изменений под влиянием гипоксии независимо от сроков операции (табл. 21). Не было также отмечено существенных отклонений от контрольных величин в содержании общих фосфолипидов и ненасыщенного лецитина в легочной ткани плодов после гипоксии на 17—18-й день развития. В то же время в легких живогных, перенесших гипоксию на 20-й день внутриутробного развития, содержание общих фосфолипидов было несколько снижено, а уменьшение содержания ненасыщенного лецитина оказалось статистически достоверным. Как следует из табл. 21, оно составляло  $3,9 \pm 0,9$  мкмоль на 1 г влажной ткани у животных, подвергшихся гипоксии, и  $5,3 \pm 1,2$  мкмоль на 1 г влажной ткани в контроле. В связи с этим соответственно уменьшалось и отношение содержания общих фосфолипидов к количеству белка.

При рассмотрении отдельных фракций фосфолипидов оказалось, что именно у животных, перенесших гипоксию на 20-й день внутриутробного развития, наблюдается резкое уменьшение содержания фосфатидилглицерина ( $1,7 \pm 0,7$  против  $4,5 \pm 1,2\%$  в контроле,  $P < 0,0001$ ) и увеличение уровня фосфатидилсерина и фосфатидилинозита (табл. 22).

Таблица 22

Действие асфиксии на содержание отдельных фракций фосфолипидов (%) в легких плодов крыс на 21-й день внутриутробного развития

Фракции фосфолипидов	Контроль	Гипоксия			
		на 17—18-й день развития	на 20-й день развития	контроль/асфиксия на 17—18-й день	контроль/асфиксия на 20-й день
Фосфатидилхолин	$59,9 \pm 3,0$	$60,9 \pm 3,0$	$58,6 \pm 1,3$	недост.	недост.
Фосфатидилглицерин	$4,4 \pm 1,2$	$4,2 \pm 1,0$	$1,7 \pm 0,7$	»	$< 0,0001$
Фосфатидилинозит	$4,3 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,5$	$5,0 \pm 0,9$	»	$< 0,1$
Фосфатидилсерин	$8,2 \pm 2,5$	$7,3 \pm 1,1$	$10,7 \pm 0,7$	»	$< 0,05$
Фосфатидилатеноламин	$13,9 \pm 1,9$	$14,0 \pm 1,5$	$15,2 \pm 1,1$	»	недост.
Сфингомиелин	$9,1 \pm 1,9$	$9,0 \pm 1,7$	$9,5 \pm 0,8$	»	»

Характер выявленных в эксперименте изменений во многом аналогичен изменениям в составе легочного сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных детей.

Биохимические сдвиги во фракциях легочного сурфактанта в случае действия гипоксии на 20-й день беременности крысы сопровождаются состоянием ателектаза различной степени выраженно-

сти и развитием отечно-геморрагического синдрома. После рождения у таких плодов, как правило, выявляются различные нарушения функции дыхания, следствием чего может явиться вторичная кислородная недостаточность. При этом могут возникать частые приступы апноэ, наблюдается уменьшение дыхательного объема. Далеко не все плоды оказываются жизнеспособными. Как показали наши наблюдения, примерно 50% животных, перенесших гипоксию в последнюю треть внутриутробного развития, погибает внутриутробно, в родах и в первую неделю жизни.

У плодов крыс, начиная с 17-го дня внутриутробного развития, в ткани легких происходят очень важные процессы гистогенеза — дифференцировка дистальной части воздухоносных путей. К этому времени эпителиальные клетки еще не дифференцированы; в их базальной части различаются небольшие скопления гликогена. Они окружены клетками мезенхимы, содержащими мелкие липидные вакуоли. До 19-го дня существенных изменений в структуре эпителиальных клеток не происходит.

На 19-й день внутриутробного развития эпителиальные клетки начинают дифференцироваться в пневмоциты типа II. На этой стадии в их цитоплазме появляются осмиофильные ламеллярные тельца-включения. Увеличивается содержание гликогена.

На 20-й день развития возрастает число ламеллярных телец-включений в дифференцирующихся клетках типа II. Некоторые из этих клеток начинают секретировать их в просвет. Продолжает возрастать количество гликогена. Появляются клетки, дифференцирующиеся в пневмоциты типа I; устанавливается их контакт с капиллярами. Увеличивается количество липидов в мезодермальных элементах.

С 21-го дня развития ламеллярные тельца-включения активно выделяются в места будущих воздушных пространств, где они накапливаются в виде типичных трубчатых миелиновых фигур. Последние имеют вид заново секретлируемых ламеллярных телец-включений, которые к рождению образуют промежуточную прослойку на границе воздух/жидкость. На этой стадии содержание гликогена в клетках типа II уменьшается, и к рождению он почти полностью исчезает. Эндотелий капилляров к этому времени выглядит уже зрелым [243].

Таким образом, перед рождением легкие плода имеют достаточно зрелую структуру, которая обеспечивает осуществление функции внешнего дыхания сразу после рождения.

В соответствии с имеющимися данными первые дни внеутробного существования высока пролиферативная активность в легочной ткани, что приводит к быстрому увеличению числа альвеол. В постнатальном периоде происходит существенная архитектурная перестройка легких [62].

Краткое рассмотрение отдельных стадий развития основных структурных элементов легочной ткани в последнюю треть внутриутробного развития необходимо для оценки действия острой асфиксии на разных сроках этого периода.

Асфиксия на 17—18-й день внутриутробного развития не оказывает видимого влияния на синтез фосфолипидов легочного сурфактанта. В то же время она вызывает изменения в соединительной ткани и, очевидно, в других структурных элементах органа, что к рождению сказывается слабостью его эластических свойств. У новорожденных, перенесших асфиксию на этом этапе, отмечают эмфизематозные изменения, иногда обширные.

Напротив, острая асфиксия к концу 19-го и на 20-й день внутриутробного развития приводит к количественным изменениям в составе фосфолипидов легочного сурфактанта. Вероятно, синтез и секреция отдельных его фракций на этой стадии развития особенно чувствительны к кислородной недостаточности. Речь идет о чувствительности их в тот период, когда отдельные компоненты или увеличиваются количественно (ненасыщенный лецитин), или начинают только появляться (фосфатидилглицерин). До появления сурфактанта асфиксия не способна изменить ход развития составляющих его компонентов. Сходные изменения, наблюдаемые у человека как характерные признаки РДС, могут возникать не только под влиянием острой асфиксии, так как недоношенность связана с незрелостью легких независимо от острого инсульта.

Из клинической практики известно, что при наличии диабета у матери во время беременности может быть замедлено созревание сурфактантной системы плода. Чаще всего это связано не столько с уменьшением отношения содержания лецитина к содержанию сфингомиелина, сколько с задержкой сроков появления фосфатидилглицерина. Считается, что диабет матери может быть связан с состоянием гипоксии плода или острой асфиксией. Однако нет прямых доказательств того, что кислородная недостаточность лежит в основе повреждения легких плода при диабете у матери. Моделирование диабета в эксперименте осложняется тем, что диабетогенные препараты — аллоксан, стрептозотцин — не только повреждают бета-клетки поджелудочной железы, но действуют непосредственно и на другие ткани, в том числе и на легочную. Поэтому легочная патология, наблюдаемая в таких случаях, обусловлена не только диабетом матери как таковым, но и изменением клеток легких плода непосредственно под влиянием диабетогенного препарата.

В то же время в опытах на плодах кролика было показано, что непрерывное введение инсулина беременным крольчихам в последний триместр беременности снижает уровень глюкозы, миоинозита и инсулина в крови плода и ускоряет созревание его легких, увеличивая особенно резко содержание фосфатидилглицерина. И наоборот, избыток глюкозы в организме беременной крольчихи в тот же период вызывает гипергликемию, повышает уровень миоинозита, ведет к гиперинсулинемии плода и замедляет созревание легочного сурфактанта.

Инсулин, введенный матери, не проходит через плаценту. Механизм его действия на созревание легочного сурфактанта остается неясным. Было предположено, что ограничение потребления эс-

новного энергетического источника центральной нервной системы вызовет такую гормональную реакцию, которая будет способствовать адаптации организма плода к безглюкозной диете и дыханию воздухом [112].

Более вероятно, что оба фактора — острая асфиксия и гормональные нарушения, связанные с диабетом матери, — замедляют созревание легких плода. Однако лежащие в основе их действия механизмы могут быть различны. Исследования, проведенные на плодах крысы, подтверждают этот вывод [228].

Острая асфиксия или аноксический инсульт могут привести также к быстрому истощению запасов гликогена в клетках типа II. Гликоген является предшественником фосфолипидов сурфактанта. Поэтому асфиксия может оказывать дополнительное влияние на распределение и (или) синтез миоинозита в поврежденных клетках легочной ткани. Примечательно, что зрелые клетки типа II имеют низкое содержание инозита. Если увеличивается содержание миоинозита, то синтез фосфатидилглицерина блокируется, так как миоинозит элиминирует цитидиндифосфатдиглицерид — незаменимый предшественник фосфатидилглицерина, лимитирующий скорость его образования [107].

Накопление фосфатидилинозита в легочной ткани после асфиксии свидетельствует о том, что содержание миоинозита в клетках типа II увеличивается, благодаря чему замедляется синтез фосфатидилглицерина — компонента, необходимого для завершения созревания легочного сурфактанта.

Полученные недавно данные свидетельствуют о том, что в жидкости, секретлируемой легочной тканью в воздухоносные пути новорожденных с РДС или взрослых с острой дыхательной недостаточностью, в избытке встречаются воспалительные клетки. Бронхоальвеолярные смывы как у новорожденных с РДС, так и у взрослых с тяжелой дыхательной недостаточностью характеризуются высокой активностью эластазы нейтрофилов и сниженным содержанием ингибиторов «активных» протеаз [252]. В связи с этим данные о появлении воспалительных клеток в альвеолах и снижении числа эластических волокон вокруг альвеол через 24 ч после гипоксии плода крысы представляют особый интерес.

Эластин составляет около 6% паренхимы легочной ткани у плода или новорожденного. Мы можем предположить, что воспалительные клетки, находящиеся в альвеолах, вырабатывают протеолитические ферменты, главным образом эластазу, которые разрушают основное вещество легочной ткани вокруг альвеол. Поскольку асфиксия увеличивает проницаемость легочной ткани, то становится вполне реальным проникновение в нее протеолитических макромолекул.

Известно, что в случае тяжелой дыхательной недостаточности обнаруживается недостаточность сурфактанта и увеличение числа воспалительных клеток, которые секретируют протеолитические ферменты в периферические отделы воздухоносных путей. На нашей экспериментальной модели мы показали, что под влиянием

тяжелой асфиксии плода в его легких также возникает недостаточность сурфактанта, признаки воспалительных явлений в альвеолах и недостаточность опорной соединительной ткани вокруг альвеол.

Респираторный дистресс-синдром новорожденных является болезнью развития. Однако вскоре после рождения легочная ткань повреждается, поскольку воздухоносные пути лишены защитной сурфактантной прослойки, а терапия (дыхание под повышенным давлением и кислород) еще больше повреждает воздухоносные пути.

Описанная модель асфиксии плода позволила нам установить, что повреждение легких может происходить и перед рождением. Поскольку асфиксия является обычным осложнением перинатального периода и так как она связана с увеличением числа случаев РДС, мы считаем, что рассматриваемая экспериментальная модель может быть полезна для выяснения важного механизма в патогенезе РДС. На основании представленных результатов можно сделать заключение, что асфиксия не только задерживает развитие легких, но одновременно вызывает их повреждение.

## 12. Нарушение кровоснабжения мозга во время и после внутриутробной асфиксии (экспериментальные данные)

Т. П. Жукова (СССР)

Связь перипатальной асфиксии с повреждениями мозга сейчас уже не вызывает сомнений. Она подтверждена и в клинических наблюдениях, и в экспериментальных исследованиях на животных.

В последние годы в связи с развитием современных методов терапии значительная часть недоношенных детей с РДС выживает и большинство из них не имеет тяжелых неврологических последствий. Определенный процент глубоко недоношенных детей с РДС погибает в первые дни жизни с сочетанными повреждениями мозга и легких. Наиболее тяжелой патологией мозга этих детей являются внутримозговые кровоизлияния, в первую очередь — внутрижелудочковые.

Вопрос о связи повреждений мозга и легких при РДС широко обсуждается в литературе, поскольку существует мнение, что внутрижелудочковые кровоизлияния являются следствием применения искусственной вентиляции легких под положительным давлением [144, 214].

Проведя детальное исследование мозга плодов и новорожденных крыс, перенесших острую асфикию в последнюю треть внутриутробного развития, мы имели возможность установить зависимость локализации и распространенности геморрагий в мозге от гестационного возраста, в который плод подвергался асфиксии, и сопоставить их с изменениями легочной ткани. Одновременно нас интересовало состояние центров, участвующих в регуляции гомеостаза, в том числе и дыхания.

Известно, что у многих детей с РДС обнаруживается повреждение дорсального ядра блуждающего нерва [68], хотя точно его роль в развитии РДС остается неясной.

В многочисленных исследованиях показано участие супраоптических и вентромедиальных ядер гипоталамуса в поддержании поверхностно-активных свойств легких и нормальной функции дыхания. При электролитическом разрушении этих ядер у взрослых кроликов нарушалась поверхностная активность экстрактов легких, возрастала работа дыхательных мышц и снижалась оксигенация артериальной крови [247]. Эти данные позволяют предполагать, что указанные ядра должны принимать какое-то участие в созревании системы легочного сурфактанта.

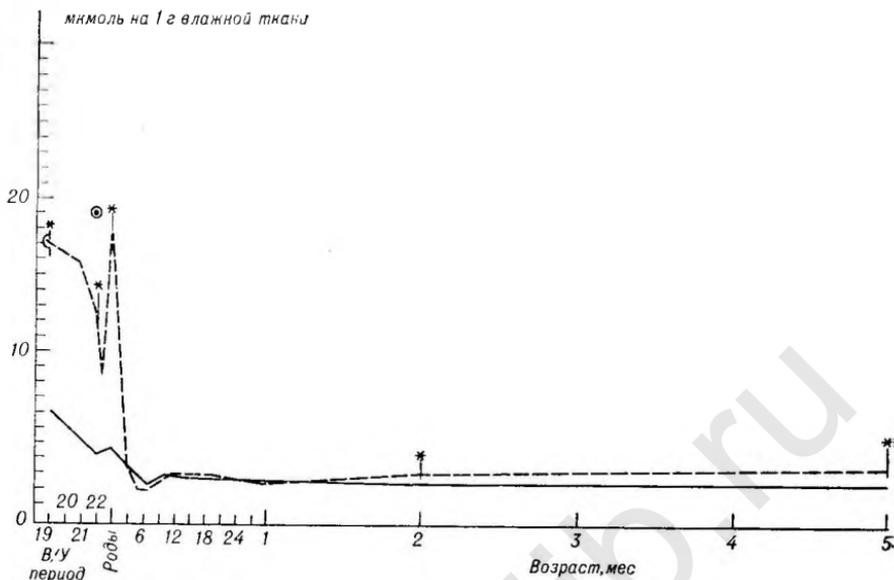


Рис. 41. Содержание молочной кислоты в мозговой ткани крыс разного возраста, перенесших внутриутробную асфиксию. Сплошная линия — контроль; пунктирная — после асфиксии на 19-м дне внутриутробного развития.

Асфиксия, которая развивается при пережатии сосудов пупочного канатика, — это прежде всего циркуляторная гипоксия, которая вызывает перераспределение кровотока и быстрое падение артериального давления. У плодов крыс частота сердечных сокращений начинает довольно резко падать уже вскоре после прекращения кровотока по сосудам пуповины — с 250—270 до 90—120 уд/мин. Напряжение кислорода в ткани мозга и в крови также быстро падает и к концу 2-й минуты составляет примерно 30% от исходного уровня. В дальнейшем, вплоть до полной остановки сердца плода, оно практически не меняется. Это означает, что кислород, который еще имеется в тканях, не утилизируется.

К концу асфиксии в ткани мозга сохраняется еще 32% АТФ по сравнению с исходным уровнем. Вероятно, основной причиной неспособности ткани использовать имеющийся еще кислород является нарастающий метаболический ацидоз, который нарушает оптимальные условия действия окислительных ферментов. Метаболический ацидоз при кислородной недостаточности обусловлен в первую очередь увеличением концентрации молочной кислоты.

В мозговой ткани плодов крыс к концу периода острой асфиксии количество молочной кислоты возросло в 2, а иногда в 4 раза по сравнению с ее содержанием в мозге контрольных плодов тех же пометов (рис. 41). После острой асфиксии уровень молочной кислоты несколько снижился, но все еще оставался в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза выше, чем в контроле, вновь увеличиваясь во время рождения. Лишь к концу вторых суток после рождения концентрация

молочной кислоты в мозговой ткани у животных, перенесших асфиксию, нормализовалась.

Весь этот период ранних постгипоксических изменений одновременно характеризуется тяжелыми расстройствами гемодинамики, которые особенно ярко выражены в сосудистой системе мозга.

В остром периоде асфиксии у плодов крысы с еще незрелыми системами регуляции нарушения кровообращения в первую очередь связаны с быстро нарастающей брадикардией и падением системного давления. Даже перед рождением у плодов крысы не удается уловить кратковременной фазы повышения артериального давления, что свойственно более зрелым новорожденным животным. Поэтому степень гиперперфузии вследствие перераспределения крови в начале асфиксии с преимущественным снабжением жизненно важных органов, в том числе и мозга, в данном случае остается неясной.

Не менее важными факторами в развитии патологических процессов являются нарастающая гипоксия, гиперкапния и ацидоз. Каждый из этих факторов в зрелом организме приводит к вазодилатации и увеличению мозгового кровотока. Однако у крыс, как мы видели в главе 1, в силу незрелости сосуда мозга в периоде новорожденности не реагируют на гиперкапнию, т. е. последняя не вызывает у них возрастания мозгового кровотока и кровенаполнения мозга. О действии ацидоза на сосуды мозга плода или новорожденного мы практически ничего не знаем. Гипоксия, не действуя на мозговой кровоток, приводит к увеличению кровенаполнения мозга.

Вполне возможно, что аналогичные процессы имеют место и у глубоко недоношенных детей, у которых в условиях асфиксии также нарушается авторегуляция мозгового кровотока, падает артериальное давление и скорость мозгового кровотока.

Результаты патофизиологических исследований позволяют сделать заключение, что у плодов крыс последней трети внутриутробного развития нарушения мозгового кровообращения скорее всего развиваются по ишемическому и геморрагическому типу, что характерно и для глубоконедоношенных детей [139, 181].

В ходе патоморфологических исследований обширного экспериментального материала (свыше 400 плодов и новорожденных животных) нам удалось проследить различные стадии нарушения мозгового кровообращения во время острой асфиксии различной продолжительности и в разные сроки постгипоксического периода.

К концу острой асфиксии, когда частота сердечных сокращений падала ниже 40 уд/мин (через 17—30 мин у разных плодов), независимо от стадии развития, на которой она воздействовала на плод, грубых изменений в нервной ткани не наблюдалось. На первый план выступали расстройства циркуляции, обусловленные скорее всего общими нарушениями гемодинамики плода. Они выражались главным образом застойными явлениями, о чем свидетельствовала гиперемия вен как на поверхности мозга, так и в мозговом веществе. Капилляры не были расширены, особенно в коре,

где ббльшая их часть была заполнена только плазмой. Для острой асфиксии указанной длительности характерно отсутствие кровоизлияний как в оболочки, так и в вещество мозга.

При увеличении длительности асфиксии (45—60 мин) и дальнейшем падении частоты сердечных сокращений, особенно у плодов перед рождением, усиливались застойные явления, появлялись стазы и тромбы в венах, геморрагии. Кровоизлияния локализовались на границе белого вещества и перивентрикулярной области, в стенке III желудочка, иногда в глубоких слоях коры лобной области, в передних отделах зрительного бугра, в подкорковых ганглиях. Кровоизлияния в оболочки наблюдались только после 60-минутной асфиксии у плодов перед рождением; как правило, они не были обширны и локализовались в межполушарной борозде.

Изменения в гемодинамике, заключающиеся в нарушении прежде всего венозного оттока и в гипоперфузии, способствовали снижению проницаемости сосудистой стенки, закислению ткани, развитию отека белого вещества, набуханию клеточных элементов сосудистой стенки и нервной ткани.

После восстановления кровотока в сосудах пуповины нарушения мозгового кровотока продолжали нарастать. Очевидно, кислородная недостаточность и вызываемый ею комплекс патологических процессов приводят к срыву регуляторных систем плода и в итоге — к структурным изменениям тканей и органов и к нарушениям их последующего развития.

Во время асфиксии у плода быстро нарушается авторегуляция мозгового кровотока. После восстановления кровотока в сосудах пуповины перфузионное давление в системе циркуляции плода повышается. По-видимому, это повышение давления на фоне глубокой депрессии регуляторных систем и метаболических нарушений является одним из основных факторов, увеличивающих вероятность геморрагий в нервной ткани.

Уже через 1—5 ч после восстановления циркуляции по сосудам пуповины заметно возрастает кровенаполнение как поверхностных так и внутримозговых сосудов. Однако это в основном относится к венозной части сосудистого русла. В отдельных радиальных венах коры, в протоках большой мозговой вены и в венах сосудистых сплетений продолжают наблюдаться застойные явления. Для артериальной части сосудистого русла и капилляров характерно состояние дистонии, набухание клеточных элементов сосудистой стенки.

Появляются свежие кровоизлияния преимущественно венозного происхождения — от диapedезного выхода единичных эритроцитов до массивных кровоизлияний с разрывом сосудистой стенки.

Расстройства циркуляции в постгипоксическом периоде исчезают далеко не сразу (у крыс этот период длится около 2 нед), и в целом их проявления мало зависят от того, на каком этапе развития плод перенес асфиксию. В то же время от возраста плода, в котором он подвергался действию асфиксии, зависит локализация

ишемических очагов, геморрагий, степень их выраженности в разных отделах мозга и в конечном счете — отдаленные последствия.

У поворожденных крыс, перенесших острую асфиксию в последнюю треть внутриутробного развития, кровоизлияния выявлены в перечисленных ниже отделах мозга.

Перивентрикулярная область — зона матрикса.

Зрительный бугор, особенно верхнелатеральные отделы.

Промежуточная зона, или белое вещество больших полушарий.

III желудочек и межполушарная борозда.

Основание мозга — грушевидная извилина.

Боковые желудочки.

Сосудистые сплетения боковых и III желудочков.

Кора больших полушарий (глубокие слои на границе с белым веществом).

Подкорковые ганглии.

Прозрачная перегородка.

Мозолистое тело.

Средний мозг (область гарге, латеральные отделы).

Варолиев мост.

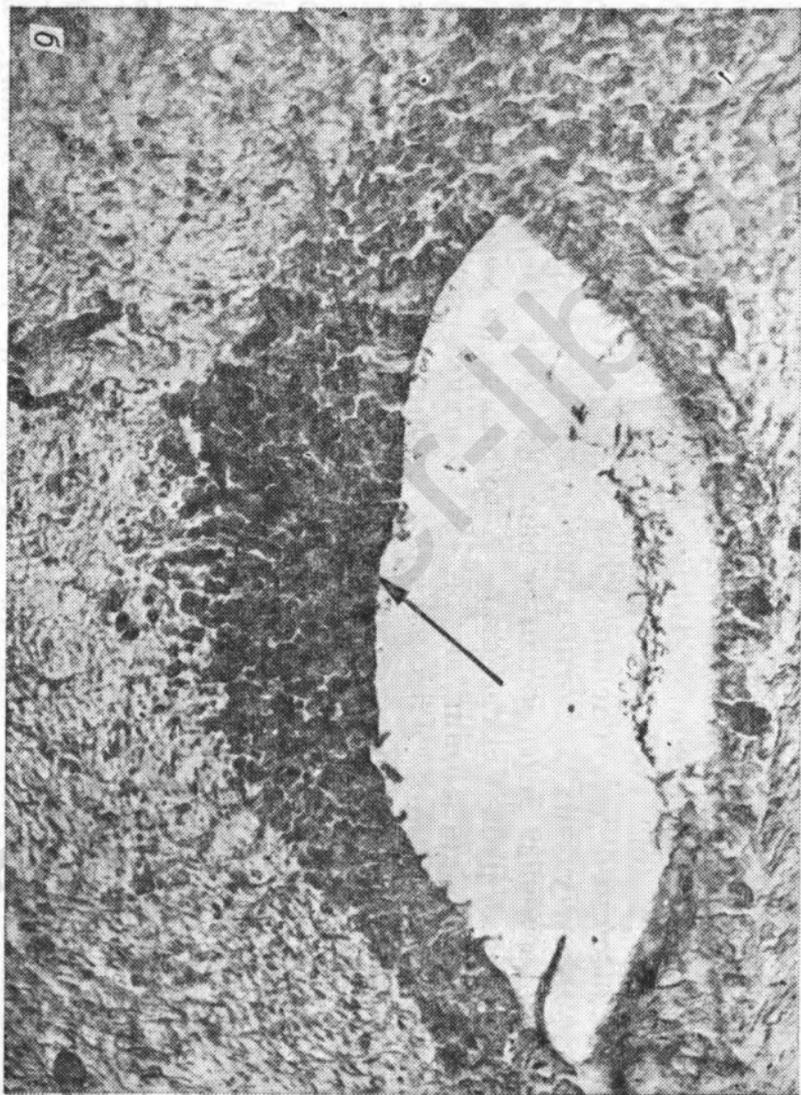
Продолговатый мозг.

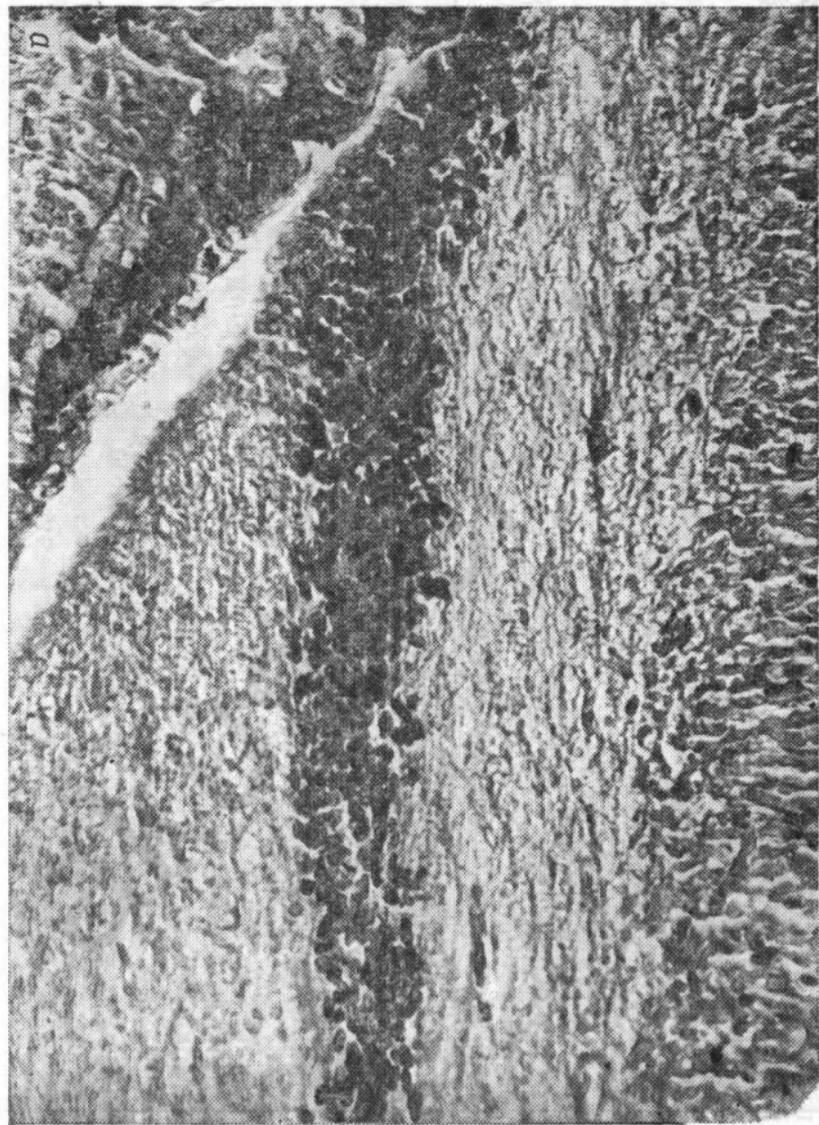
Спинальный мозг.

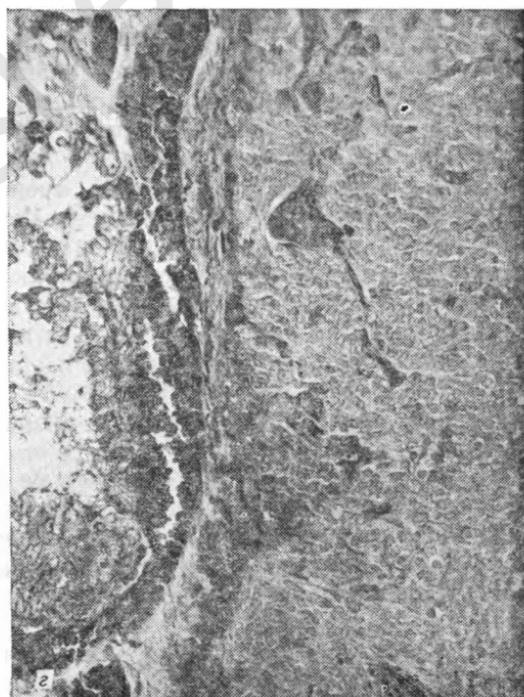
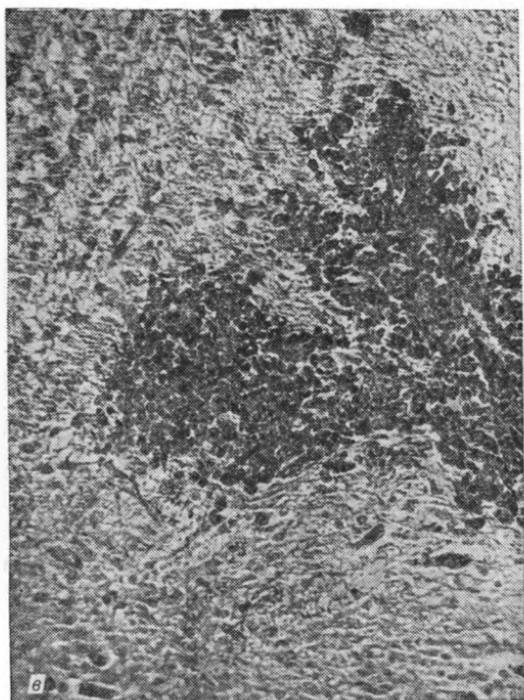
} Главным образом, у плодов, перенесших асфиксию на 20—21-й день развития.

У плодов, подвергшихся асфиксии на 16—18-й день развития, кора больших полушарий отличается крайне слабым кровенаполнением как во время острой асфиксии, так и в раннем постгипоксическом периоде. Артерии коры имеют неравномерный просвет; иногда у места погружения радиальной артерии в вещество мозга ее просвет резко суживается набухшими ядрами эндотелия. Расширенные радиальные вены большей частью содержат мало эритроцитов. Преобладают плазматические капилляры. Это типичная картина ишемии коры, развивающейся, по-видимому, вследствие недостаточного поступления крови в радиальные артерии. В последующем у этих животных обнаруживаются грубые повреждения коры в виде деформации ее верхних слоев, «западений» коры, образования рубцов. Вследствие этого иногда на поверхности больших полушарий возникают не свойственные крысам борозды и извилины. Дефекты локализуются преимущественно по верхне-медиальному краю полушария, т. е. в зонах коллатерального кровоснабжения и, как правило, бывают симметричны. Это обстоятельство — еще одно свидетельство роли недостаточности общего кровообращения в патогенезе грубых нарушений развития мозга под влиянием асфиксии.

Венозная гиперемия, стазы крови, образование тромбов и кровоизлияния у плодов, перенесших асфиксию на 16—19-й день развития, выявляются в глубоких слоях белого вещества, в перивентрикулярной области, промежуточном мозге, основании мозга (рис. 42). Для плодов этих сроков развития характерны внутрижелудочковые кровоизлияния (в боковые и III желудочки), в

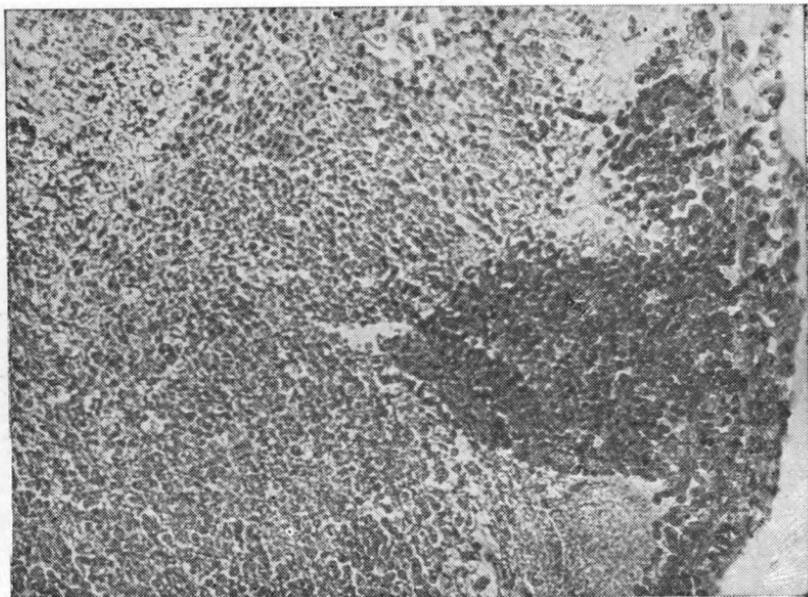






**Рис. 42.** Новорожденные крысы, перенесшие асфиксию на 17-й день внутриутробного развития. Кровоизлияния в различные участки мозга.

**а** — мозолистое тело и сосудистое сплетение бокового желудочка; **б** — матрикс в области переднего рога бокового желудочка; **в** — дорсолатеральный участок зрительного булва; **г** — III желудочек. Окраска азаном по Гайденгайну.  $\times 10 \times 15$ .



*Рис. 43. Субарахноидальное кровоизлияние на нижнелатеральной поверхности грушевидной извилины. Плод через сутки после асфиксии, перенесенной на 18-й день внутриутробного развития. Окраска азаном по Гайденгайну.  $\times 10 \times 15$ .*

межполушарную борозду, где к рождению обнаруживаются обильные разрастания соединительной ткани лептоменингеа. Специального внимания заслуживают нарушения венозного оттока и образование тромбов в венах сосудистых сплетений боковых и III желудочков, что сопровождается грубыми изменениями структуры эпителиальных клеток сплетения, преждевременным исчезновением пузырьчатой формы эпителия сосудистых сплетений.

Только у плодов, подвергавшихся асфиксии на 16—18-й день развития, обнаружены кровоизлияния, связанные с разрывом стенки небольших артериальных ветвей на поверхности мозга с затеканием крови по ходу радиальной артерии в вещество мозга с последующей облитерацией артерии и образованием глиального рубца. В новой коре, как правило, кровоизлияния отсутствуют; в то же время они встречаются в коре грушевидной извилины (рис. 43).

У плодов, испытавших воздействие гипоксии на 20—21-й день развития, в целом наблюдается та же локализация кровоизлияний, появляющихся в раннем постгипоксическом периоде. Однако частота появления и объем геморрагий в разных отделах мозга у плодов перед рождением существенно меняются. Так, у них значительно чаще встречаются кровоизлияния в различных слоях новой коры и практически не обнаруживаются в коре грушевидной изви-

лины. В белом веществе и промежуточном мозге они выявляются столь же часто, как и у плодов более ранних сроков развития. Значительно реже наблюдаются кровоизлияния в полость боковых желудочков (единичные случаи), тогда как в области III желудочка они встречаются почти у каждого третьего плода. Образование тромбов в венах, дренирующих кровь из сосудистых сплетений, как правило, не наблюдается. Стазы крови и тромбы чаще локализируются в небольших венах коры и белого вещества. В целом кровоизлияния не так обширны, как у плодов, подвергшихся гипоксии в более ранние сроки развития.

Акт рождения даже у здорового плода нередко сопровождается возникновением гипоксии той или иной степени. Как показали специальные исследования здоровых плодов и новорожденных кошек и кроликов, в преобладающем числе случаев в интранатальный период возрастает количество крови в головном мозге, возникают застойные явления в венозном русле, в различных участках мозга появляются мелкие петехиальные кровоизлияния. Чем тяжелее и длительнее протекают роды, тем выраженнее эти изменения. Ниже приводятся изменения количества крови в мозге плодов кошек и кроликов.

<b>Кошки</b>	
Перед рождением	1,06% (0,79—1,22%)
Сразу после рождения	1,53% (1,03—2,09%)
Через несколько часов или сутки после рождения	0,81% (0,70—1,10%)
<b>Кролики</b>	
Сразу после рождения	1,68% (1,09—2,61%)
Через несколько часов или сутки после рождения	1,02% (0,46—1,31%)

Уже через несколько часов или сутки после рождения (если новорожденного допускали к грудному вскармливанию) все явления гиперемии исчезали, кровенаполнение мозга уменьшалось до уровня, характерного для первой недели жизни этих животных.

Сравнительно быстрая «нормализация» мозгового кровообращения у здоровых животных вскоре после рождения и начала грудного вскармливания отражает, очевидно, действие регуляторных механизмов, благодаря которым организм сравнительно легко справляется с возникшими нарушениями. Существенную роль в этом процессе играет акт сосания. Если только что родившееся животное изолировать от матери, то кровенаполнение его мозга не уменьшается, не исчезают явления гиперемии. Возможно, определенную роль в этом процессе играет еще недостаточная зрелость механизмов, поддерживающих кровоснабжение мозга на постоянном уровне, независимо от функциональной активности других органов.

Для плодов, перенесших внутриутробную асфиксию, акт рождения является дополнительным фактором риска. Если среди кон-

трольных плодов процент мертворожденных составляет 4, то среди перенесших асфиксию в родах погибает до 25% плодов. Асфиксия в антенатальном периоде снижает устойчивость плодов к тем нагрузкам, которые возникают во время родов. Нарушения мозгового кровообращения резко усиливаются. Появляются субдуральные кровоизлияния в области больших полушарий, мозжечкового намета и IV желудочка; в ряде случаев наблюдаются субарахноидальные кровоизлияния на поверхности больших полушарий, обонятельных луковиц; реже — свежие внутрижелудочковые геморрагии. Нередко у новорожденных животных, перенесших внутриутробную асфиксию, обнаруживают множественные кровоизлияния в кожные покровы головы и тела плода, в надпочечники и легочную ткань (особенно при воздействии асфиксии на 20—21-й день развития).

Крысы рождаются глубоко незрелыми. Они имеют короткий период внутриутробного развития. Относительные размеры их мозга составляют лишь 5% по отношению к массе тела, тогда как у новорожденного ребенка — 10—13% [181]. Данные о доле сердечного выброса, направляющегося к мозгу и об ее изменениях во время асфиксии, у плодов и новорожденных крыс пока отсутствуют. Нет также данных и об изменении у них скорости мозгового кровотока и артериального давления по мере развития асфиксии и после нее. На основании наблюдений за состоянием плодов разных сроков развития во время асфиксии можно предположить, что до 18—19-го дня внутриутробного периода развития в организме плодов во время асфиксии не происходит перераспределения крови для преимущественного обеспечения жизненно важных органов. Их кожные покровы на протяжении всего периода асфиксии остаются цианотичными, причем цианоз нарастает по мере углубления асфиксии. Напротив, уже у плодов 19-го и особенно 20—21-го дня развития кожные покровы по мере увеличения глубины асфиксии становятся бледными, напоминая состояние «белой» асфиксии. Результаты вскрытия подтверждают неодинаковое распределение крови во внутренних органах у плодов как той, так и другой группы.

Известно, что за 2—3 дня до рождения в организме плодов крыс, как и животных других видов, активируются морфофункциональные процессы, подготавливающие организм к тем нагрузкам, которые возникают во время рождения и при переходе к внеутробным условиям существования. Сюда прежде всего относятся процессы быстрого созревания соединительнотканного каркаса стенки магистральных и внутримозговых сосудов; формирование прямых путей венозного оттока на поверхности мозга; созревание механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы; окончание миграции нейробластов из зародышевого слоя в кору и начало миграции глии (19-й день внутриутробного развития). К этому же сроку меняется характер сосудистой сети в перивентрикулярной области: уменьшается количество ангиобластических элементов, сеть становится более равномерной по диаметру состав-

ляющих ее сосудов, она в значительной мере теряет функцию сосудистого матрикса.

В связи со сказанным сосудистая система мозга плодов 20—21-го дня развития должна отличаться большей выносливостью по отношению к действию экстремальных факторов по сравнению с сосудистой системой мозга плодов 16—18-го дня развития. Это подтверждается приведенными выше данными.

Как уже указывалось, изменения в сосудистой системе мозга в постгипоксическом периоде прослеживаются на протяжении 1—1½ нед после рождения. На месте бывших кровоизлияний в веществе мозга формируются порэнцефалические полости, кисты.

У новорожденных крыс первых дней жизни после внутриутробной асфиксии можно видеть картины, характерные для перивентрикулярной лейкомаляции. Очаги некроза мозговой ткани обычно симметричны и локализуются в белом веществе на уровне центральной части боковых желудочков, во внутренней капсуле. Разрыхление ткани и частичный ее распад видны иногда в центральном сером веществе четверохолмия. Однако такие картины наблюдаются редко, очевидно из-за того, что около 50% животных, перенесших асфиксию, погибают либо внутриутробно, либо в родах, либо в первые дни жизни после рождения.

Внутриутробная асфиксия сказывается и на развитии сосудистой сети на поверхности мозга, внутримозговой ангиоархитектоники, приводит к уменьшению интенсивности размножения капилляров и в дальнейшем — к уменьшению плотности сосудисто-капиллярной сети коры.

Стадия ранних постгипоксических изменений охватывает важный период развития стенки сосудов мозга. В результате действия асфиксии в этот период недоразвивается мышечный слой магистральных артерий, нарушается формирование волокнистого каркаса и эластической мембраны в стенке артерий, усиленно развиваются коллагеновые волокна в адвентиции. Структурные нарушения в сосудистой стенке в значительной мере уменьшают диапазон приспособительных изменений в условиях повышенных функциональных нагрузок.

Возвратимся к вопросу об изменениях в легких и сопутствующих геморрагических проявлениях в нервной ткани под влиянием острой асфиксии. Острая циркуляторная асфиксия оказывает влияние на развитие легочной ткани независимо от возраста плода в момент ее воздействия, что справедливо и для мозга. Однако и в том и в другом случае характер изменений и степень их тяжести зависят от стадии развития, на которой действовал этот фактор. В легочной ткани состояние ателектаза и изменения в составе легочного сурфактанта, аналогичные таковым при РДС, выявлены только у плодов, перенесших асфиксию на 20-й день развития. В этих же случаях геморрагический синдром в легочной ткани встречается чаще, чем у плодов, подвергшихся асфиксии в более ранние сроки развития. В головном мозге степень распространенности и частота возникновения кровоизлияний выше у плодов

16—19-го дня развития. Внутрижелудочковые кровоизлияния и выраженный венозный застой в системе большой мозговой вены (аналог системы Галеновой вены у крыс) также более характерны для плодов 16—18-го дня развития. В то же время кровоизлияния в области III желудочка после острой асфиксии чаще встречаются у плодов 20—21-го дня развития.

Данная экспериментальная модель не позволяет установить прямую связь между внутрижелудочковыми кровоизлияниями и РДС. Вполне вероятно, что в данном случае имеет место один из возможных механизмов развития состояния, аналогичного РДС, который может явиться частным случаем этой патологии у человека.

В постоянное время нет достаточно убедительных и однозначных данных о патогенетических механизмах развития внутрижелудочковых кровоизлияний. Факторы, способствующие их появлению, очевидно, множественны, но все они связаны с незрелостью мозга и его сосудистой системы, а также с особенностями структуры сосудистой сети перивентрикулярной области и ее кровоснабжения. Необходимым условием для возникновения внутрижелудочковых кровоизлияний являются гемодинамические расстройства, обусловленные гипоксией и ацидозом [181, 225]. Важная роль этой небольшой по объему перивентрикулярной области в циркуляции мозга плода связаны прежде всего с тем, что у человека она является источником свыше 80% внутрижелудочковых кровоизлияний в периоде новорожденности [181].

Выше указывалось, что на определенных стадиях эмбриогенеза сосудистая сеть герминативного матрикса занимает особое место. В период формирования корковой пластинки перивентрикулярная зона головного мозга является зародышевым слоем не только для нейробластов и глиобластов, но и для ангиобластических элементов, обеспечивающих развитие внутримозговых сосудов. Капиллярная сеть в этой зоне представлена конгломератом тонкостенных лакунарных капилляров, ангиобластов, сосудистых тяжей, объединяемых в единую систему во многих участках тонкими канализированными отростками растущих капилляров, проходимых только для плазмы. Составляющие эту систему сосуды практически не имеют развитой сети соединительнотканых волокон в отличие от первичной капиллярной сети на поверхности мозга. По структуре стенки артериолы, капилляры и венулы, входящие в состав сосудов перивентрикулярной зоны, трудно различимы. Стенка венозных притоков большой мозговой вены также состоит из одного слоя эндотелия и нежной сети аргирофильных волокон.

Аналогичное строение сосудистой системы в зоне герминативного матрикса имеет место и у плода человека, особенно до 24-й недели внутриутробного развития.

Усиленный приток крови к этой зоне, затруднение венозного оттока легко приводят к разрыву тонкостенных сосудов и кровоизлиянию. И наоборот, недостаточный приток крови к этой зоне

столь же легко способствует развитию ишемических изменений, поскольку тонкие отростки растущих капилляров быстро спадают и атрофируются в условиях гипоксии.

Следует отметить, что герминативный матрикс богат клеточными элементами и не имеет интерстициальной ткани, представляющей опору для сосудов. Это обстоятельство благоприятствует распространению кровоизлияния в зоне матрикса. Незрелая еще эпендима, очевидно, легко разрушается, и кровь поступает в желудочковую систему мозга.

Кровоснабжение зоны матрикса осуществляется через конечные разветвления многих артерий — немногочисленных пенетрирующих артерий коры, длинных радиальных артерий белого вещества, ветвей хориодальной и стриарных артерий. Конечные разветвления этих артерий связаны анастомозами, в результате чего образуется зона коллатерального кровоснабжения. Приток крови к этой зоне, как и к другим областям коллатерального кровоснабжения, в значительной степени зависит от уровня артериального давления. Падение артериального давления способствует развитию ишемий, а в последующем при восстановлении кровотока и повышении давления возможно возникновение геморрагических инфарктов. Для плодов крысы последней трети внутриутробного развития характерно сочетание ишемии и геморрагических инфарктов главным образом венозного происхождения.

После окончания миграции нейробластов в зоне матрикса наступает перестройка сосудисто-капиллярной сети в типичную капиллярную сеть. У крыс этот период перестройки совпадает с поздним фетальным и ранним неонатальным периодами развития. В этот период внутрижелудочковые кровоизлияния возникают реже. Возможно, что этому способствуют изменения в структуре сосудистой стенки, преобразования в сосудистой системе поверхности мозга, способствующие улучшению оттока в поверхностные вены, а также включение регуляторных механизмов в общей системе циркуляции (см. главу 2).

Кровоизлияния в различные отделы мозга под влиянием острой асфиксии являются далеко не единственным следствием дисциркуляторных расстройств. Основное значение в происхождении всех последующих изменений в развитии мозга имеет, по-видимому, общая недостаточность мозгового кровообращения. Следует подчеркнуть, что геморрагии сами по себе еще не определяют тяжести страдания мозга плода и новорожденного, подвергавшегося действию асфиксии. Как правило, тяжелые кровоизлияния приводят к снижению жизнеспособности и гибели животных или во внутриутробном периоде, или вскоре после рождения. У выживших животных не наблюдалось параллелизма между числом и размером кровоизлияний, с одной стороны, и степенью нарушения развития нейронов в последующем, с другой.

Аntenатальная гипоксия вызывает диффузные изменения со стороны клеточных элементов переднего и промежуточного мозга. В стволовой части мозга изменения носят очаговый характер и об-

наруживаются избирательно в отдельных ядрах и ретикулярной формации.

Наиболее тяжелые изменения в нервной ткани развиваются у животных после того, как они подверглись острой асфиксии на 16—17-й день внутриутробного развития. Они в равной мере сказываются как на жизнеспособности плодов и новорожденных, так и на дальнейшем развитии их мозга. При этом во многих случаях кора больших полушарий новорожденных может быть лишена типичных для нее нервных клеток и находиться в состоянии тотальной гранулярной дегенерации.

Задержка, нарушение развития, патологические изменения и гибель клеточных элементов наблюдаются также в ядрах промежуточного мозга, подкорковых узлов, ствола мозга. Подобные изменения в некоторых ядрах гипоталамуса (паравентрикулярном, супрахиазматическом, супраоптическом), в ретикулярной формации ствола мозга, в дорсальном ядре блуждающего нерва, реже в обособленном ядре прослеживаются на протяжении всей жизни животных и с возрастом прогрессируют.

В целом изменения клеточных элементов мозга крыс, перенесших асфиксию на 20-м дне внутриутробного развития, также затрагивают различные его отделы, но при этом отмечается большая избирательность повреждения. Рано созревающие нервные клетки как в коре, так и в различных ядрах нижележащих отделов мозга, не претерпевают в основной массе глубоких изменений. В то же время в мелких кариохромных нейронах коры (особенно II—III слоев) и различных ядер других отделов, дифференцирующихся в основном в постнатальный период, наблюдаются нарушения дифференцировки и роста, задержка развития, атрофические изменения, частичная гибель. Это относится и к центрам, принимающим участие в регуляции гомеостаза.

Так, для клеток паравентрикулярных и супраоптических ядер новорожденных, перенесших асфиксию, характерны процессы нарушения роста и дифференцировки, процессы деструкции и атрофии, патология ядра в виде конденсации ядерного хроматина, нарушения целостности ядерной оболочки, лизис цитоплазмы, реакция глии (рис. 44). В супраоптическом ядре эти изменения менее выражены.

Аналогичные процессы происходят и в дорсальном ядре блуждающего нерва (рис. 45, а, б). Напротив, клетки обособленного ядра не претерпевают существенных изменений (рис. 45, в, г). В клетках указанных ядер прослежены также стойкие изменения митохондриальной функции, о чем свидетельствуют изменения активности ацетилхолинэстеразы и моноаминоксидазы, а в гипоталамических ядрах — нарушение процессов нейросекреции.

Различия в характере нарушений развития под влиянием острой асфиксии плодов разного возраста наиболее отчетливо выступают в коре и подкорковых ганглиях. В ядрах гипоталамуса и ствола мозга их следует отнести скорее к количественным изменениям: при этом не для всех структур справедливо положение «чем

раньше, тем хуже». Здесь четко выявляется зависимость от степени зрелости клеток тех или иных ядер в момент действия асфиксии.

При сопоставлении гипоксических повреждений ткани мозга и легких в настоящее время можно отметить лишь общие закономерности. Так, тяжесть отдаленных последствий и характер изменений в обоих органах находятся в прямой зависимости от времени воздействия асфиксии. В целом, чем раньше плод подвергнулся действию асфиксии, тем тяжелее оказываются последствия. Никакой зависимости между появлением внутрижелудочковых кровоизлияний и развитием в легочной ткани состояния, характерного для РДС, обнаружено не было. Параллелизм изменений в мозге и легких отчетливее выступал у новорожденных животных в тех случаях, когда дыхательная недостаточность наряду с циркуляторными расстройствами усугубляла действие предшествующей кислородной недостаточности и родового стресса. Срыв механизмов адаптации в период перехода к внеутробным условиям существования оказывается тем выраженнее, чем глубже были предшествующие нарушения и чем больше систем оказалось ими охвачено. Вероятно, это обстоятельство и является одной из основных причин мертворождаемости и гибели значительной части новорожденных животных, перенесших острую антенатальную гипоксию.

Пока мы еще мало знаем о том, как отражаются во внутриутробном периоде патологические изменения центрального звена регуляции функций того или иного органа на самом органе и его развитии. Вероятно, такая взаимосвязь устанавливается достаточно рано в ходе созревания соответствующих центров и их проводников. В этом отношении интересна попытка Wigglesworth с соавт. [253] экспериментально показать регулируемую роль центральной нервной системы в развитии легких плода. Повреждая верхний шейный отдел спинного мозга у плодов кролика 22—26-го дня развития, авторы наблюдали на 28—29-й день внутриутробного развития уменьшение массы легких (на 43%) и снижение содержания в них ДНК (на 16%), что свидетельствовало о гипоплазии легочной ткани, и задержку созревания органа, если операция производилась до 24-го дня беременности. Авторы высказали предположение, что центральный контроль развития легких плода осуществляется через дыхательные движения, которые плод совершает еще до рождения.

Интересную точку зрения на взаимоотношения между повреждениями легких и мозга высказывает Moss [168]. Основываясь на результатах наблюдений главным образом над взрослым организмом, автор пришел к выводу, что возникающий при гипоксии тяжелый геморагический шок, приводящий к легочной недостаточности, имеет скорее центральное пейрогенное происхождение, чем гемодинамическую этиологию. Эту гипотезу автор обосновал результатами анализа клинических наблюдений и экспериментальных данных, полученных на взрослых собаках и новорожденных телятах и поросятах. Изолированная перфузия мозга гипок-

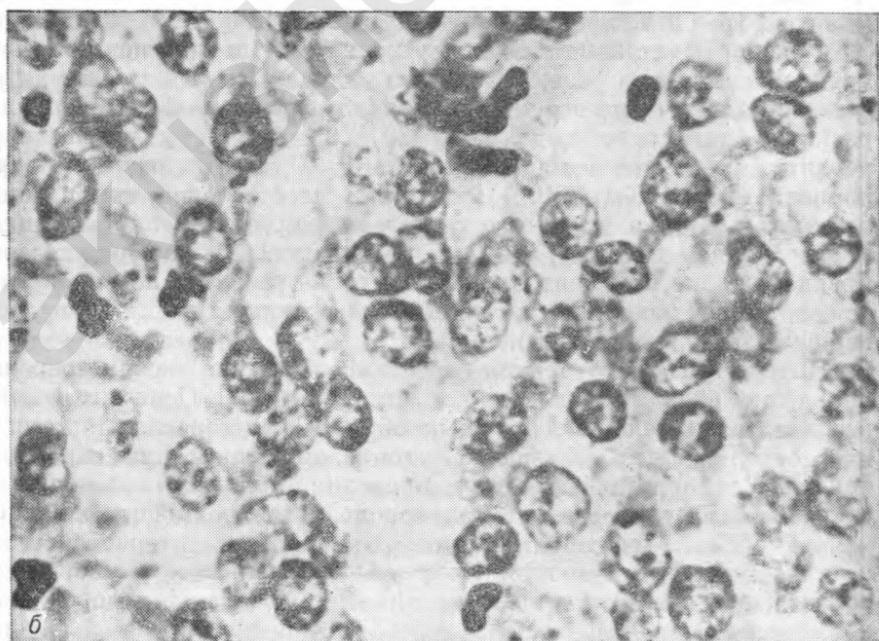
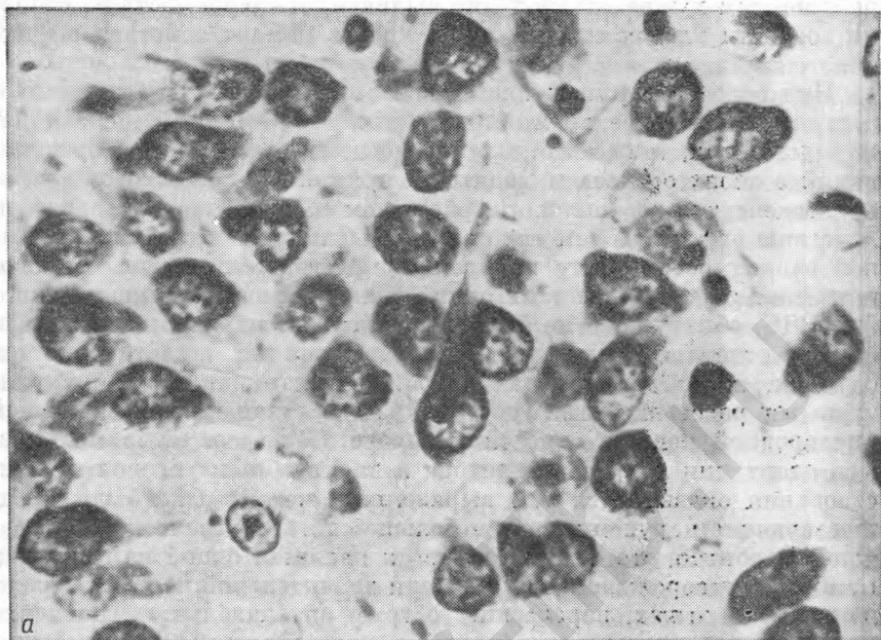
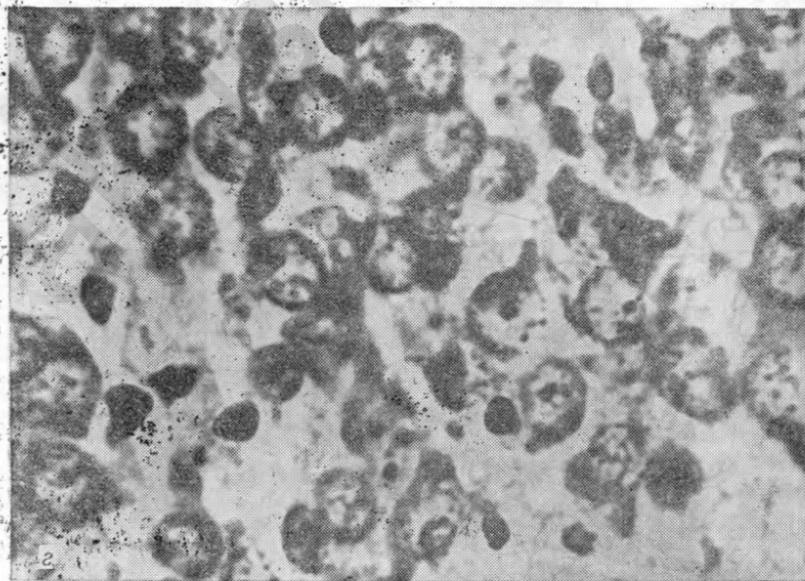
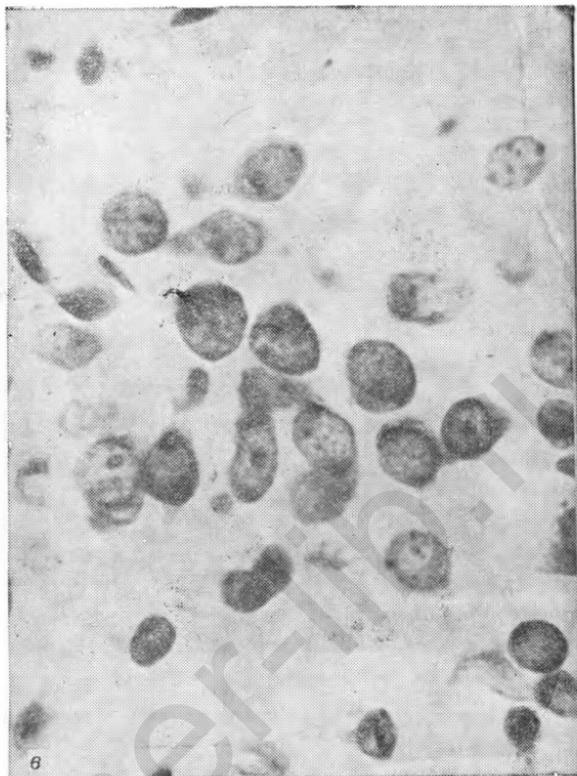
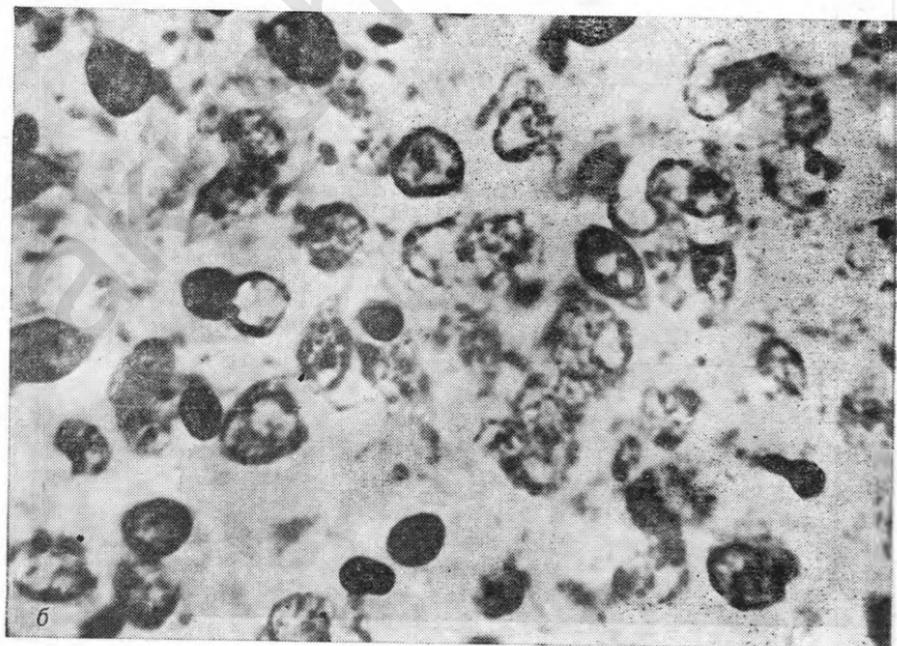
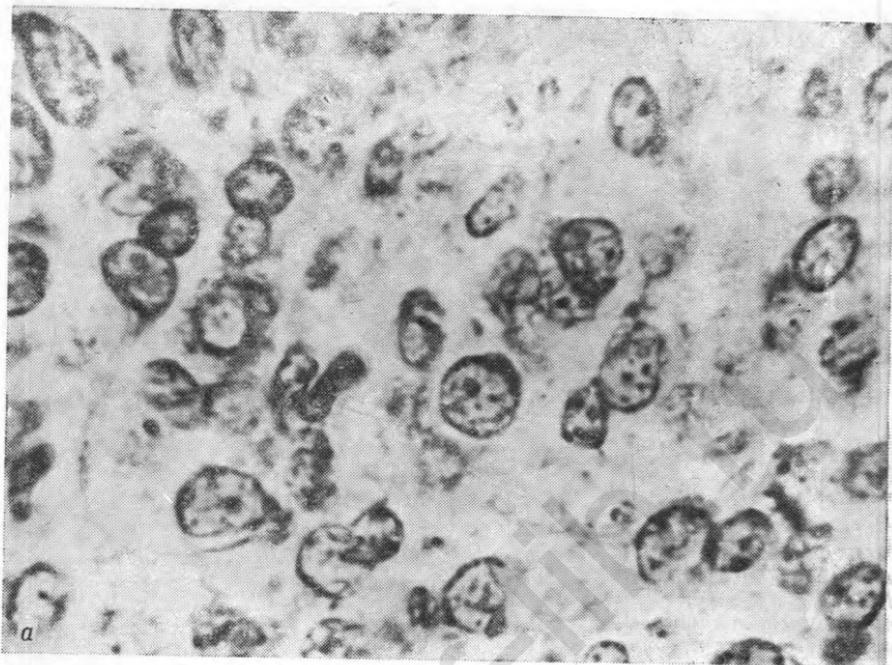
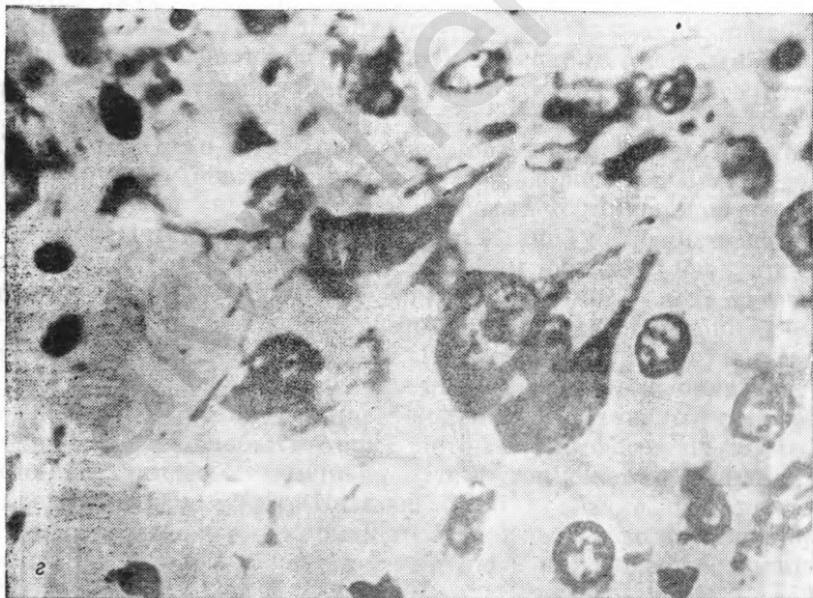
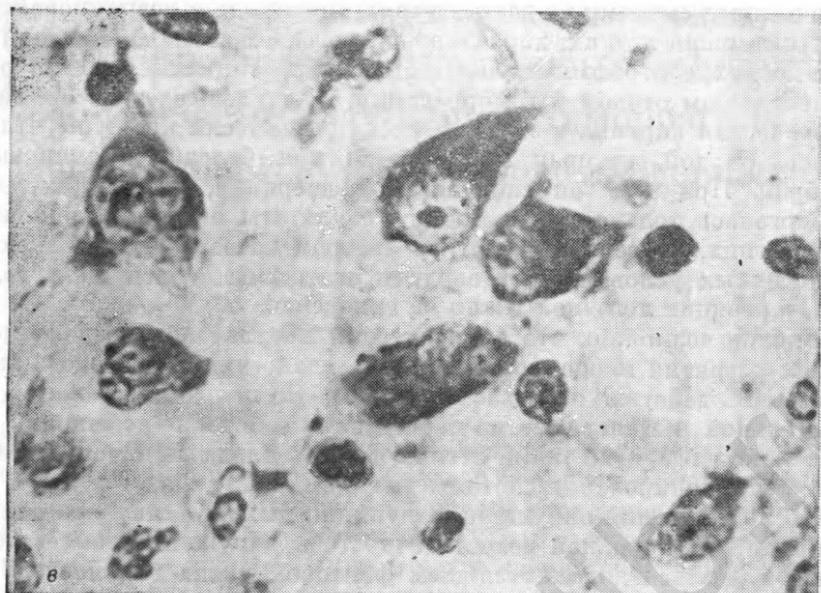


Рис. 44. Паравентрикулярное (а, б) и супраоптическое ядро (в, г) гипоталамуса новорожденной крысы, перенесшей асфиксию на 20-й день внутриутробного развития.

а, в — контроль; б, г — асфиксия. Окраска по методу Ниссля.  $\times 40 \times 7$ .







**Рис. 45.** Дорсальное ядро блуждающего нерва (а, б) и обонятельное ядро (в, г) новорожденной крысы, перенесшей асфиксию на 20-й день внутриутробного развития.  
а, в — контроль; б, г — асфиксия. Окраска по методу Ниссля.  $\times 40\times 7$ .

семическими смесями во всех случаях приводила к возникновению синдрома шока легких, характеризующегося застойными явлениями в легких, очаговыми ателектазами, интерстициальным и интраальвеолярным отеком и геморрагиями. Как указывает автор, гистологическая картина в этих случаях практически ничем не отличалась от той, которая наблюдается при болезни гиалиновых мембран. При этом он специально подчеркнул, что гипоксемии подвергалась только ткань мозга. Результаты опытов с денервацией легких, проведенные тем же автором на взрослых собаках в аналогичных условиях, подтвердили его вывод о ведущей роли ЦНС в реакции легочной ткани на гипоксию.

Вполне возможно, что аноксический инсульт на определенной стадии развития плода может оказать аналогичное опосредованное через ЦНС действие на развитие легких. Но нельзя исключить относительной независимости первичного действия асфиксии на состояние и развитие ткани легких и мозга плода до начала активного функционирования системы дыхания.

После рождения нарушенная функция дыхания, являясь одной из причин кислородной недостаточности и нарушения гомеостаза, может оказаться дополнительным фактором риска для последующего развития мозга. В свою очередь гипоксическое повреждение центральных регуляторных механизмов гипоталамуса и ствола мозга могут явиться существенным препятствием для нормального развития структуры и функции легких.

### 13. Значение и патологоанатомическая картина болезни гиалиновых мембран и интравентрикулярные геморрагии по данным аутопсии новорожденных

Ю. Рапола (Финляндия)

Недоношенность и последующее ухудшение оксигенации органов новорожденного приводят к тканевой гипоксии и ацидозу. Наиболее серьезными клиническими нарушениями, связанными с этими главными патогенетическими механизмами, являются респираторный дистресс-синдром (РДС) и повреждение центральной нервной системы. Патологоанатомическим аналогом РДС является болезнь гиалиновых мембран (БГМ), а неврологические нарушения у глубоко недоношенных детей обусловлены главным образом кровоизлияниями в герминативный матрикс и интравентрикулярными геморрагиями.

Известно несколько патогенетических механизмов, приводящих к образованию гиалиновых мембран, но наиболее важным фактором является отсутствие легочного сурфактанта, состоящего главным образом из фосфолипидов [85]. Сурфактант образуется кубическими пневмоцитами, содержащими в своей цитоплазме осмиофильные гранулы (пневмоциты типа II). У здорового ребенка сурфактант покрывает внутреннюю поверхность терминальной части воздухоносных путей, понижает поверхностное натяжение на границе раздела воздух—жидкость и таким образом предупреждает спадение альвеол. Наиболее важной причиной недостаточности сурфактанта является незрелость легких у новорожденных с низкой массой тела при рождении. Известно несколько предрасполагающих факторов (преждевременный разрыв околоплодных оболочек, асфиксия и ацидоз новорожденного, фетальный эритроцитоз и сахарный диабет матери), которые способствуют развитию в легких гиалиновых мембран путем торможения синтеза или секреции сурфактанта. Недавно было показано, что некоторые условия, ухудшающие нормальный рост легких во внутриутробном периоде, предрасполагают к развитию в них болезни гиалиновых мембран (БГМ) [240].

Гистопатологическая картина и течение болезни гиалиновых мембран (БГМ) хорошо описаны в нескольких работах [91, 141, 142]. В этом разделе даны лишь главные патологические признаки БГМ на различных стадиях развития.

Гиалиновые мембраны наблюдаются у новорожденных, которые дышали по крайней мере 2—4 ч перед наступлением смерти. У мертворожденных детей БГМ не обнаруживают. Легкие, пораженные БГМ, имеют красновато-синий цвет и по консистенции напоминают резину. Они недостаточно растянуты и тонут в воде. Под лупой на плевральной поверхности видны расширенные капилляры и лимфатические сосуды. БГМ имеет однообразную картину во всех долях легких. Гистологическая картина варьирует в зависимости от времени, прошедшего с момента рождения ребенка до его смерти.

Через 2—6 ч терминальные воздушные пространства рассеяны в легких на фоне выраженного ателектаза. Внутренняя поверхность этих пространств часто лишь частично ограничена кубическим или цилиндрическим эпителием; другие участки совершенно лишены гистологически демонстрируемого эпителия. Тонкие прерывистые гиалиновые мембраны иногда располагаются на основной мембране воздушных пространств. Интерстициальная ткань отечна, капилляры наполнены кровью, лимфатические сосуды расширены. Часто наблюдается деструкция и десквамация эпителиальных клеток терминальных бронхиол.

Через 12—36 ч БГМ достигает полного морфологического развития (рис. 46). В легких видны многочисленные расширенные терминальные бронхиолы и воздушные пространства, перемежающиеся с областями ателектаза. Воздушные пространства покрыты толстыми эозинофильными гиалиновыми мембранами. Они также видны часто в областях ателектаза наряду с некротическими клетками. Некротические клетки терминальных бронхиол нередко смешиваются с мембранами или располагаются между мембранами и основной альвеолярной мембраной. Артериолы сокращены, капилляры переполнены кровью, лимфатические сосуды расширены. Интерстициальные и интраальвеолярные геморрагии — обычное явление.

Интенсивное лечение кислородом и искусственная вентиляция улучшают прогноз БГМ. Однако эта терапия связана с определенным риском и вызывает много осложнений. При БГМ до введения в клиническую практику искусственной вентиляции с высоким напряжением кислорода состояние ребенка либо быстро восстанавливалось, либо он умирал в течение первой недели жизни. С развитием современных методов лечения течение БГМ изменилось. Большая часть больных поправляются, но у многих больных с тяжелой формой БГМ развивается состояние, известное как легочная фиброплазия или бронхолегочная дисплазия (БЛД) [174].

БЛД возникает в результате действия трех главных факторов: 1) предшествующая БГМ; 2) лечение с применением высоких концентраций кислорода; 3) искусственная вентиляция легких (респиратор). Относительно того, какой из факторов наиболее важен в патогенезе БЛД: токсичность кислорода или механическая травма, вызываемая лечением с помощью респиратора, все еще нет единого мнения.

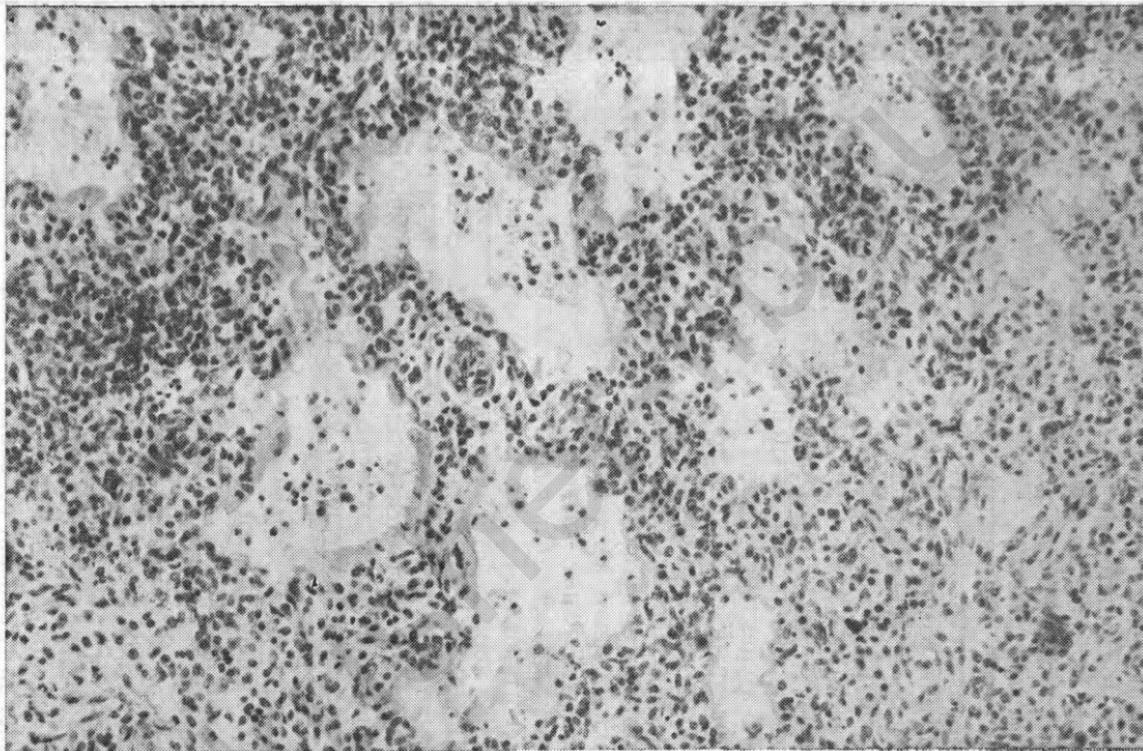


Рис. 46. Гистологическая картина хорошо развитой болезни гиалиновых мембран. Воздушные пространства окружены гиалиновыми мембранами. Преобладание интерстициальной ткани, отечной и содержащей сплывшиеся альвеолы.  $\times 100$ .

Патологическая анатомия БЛД многократно описана в литературе [44, 52]. Изменения затрагивают все компоненты легких. Макроскопически они тяжелее, чем нормальные, и имеют темно-красный цвет. На секции видно, что коллапсированные ателектастические участки чередуются с эмфизематозными зонами.

На 3-й день жизни гиалиновые мембраны начинают дезинтегрироваться. Появляются признаки регенерации эпителия по краям и ниже гиалиновых мембран. В воздушных полостях выявляется эозинофильное вещество с осколками клеток, что создает картину экссудативной реакции. Регенерирующий бронхиолярный эпителий часто имеет вид эпидермоидной метаплазии. Иногда можно видеть интерстициальный отек. Через 10—14 дней жизни гиалиновые мембраны обычно не видны.

Экссудативное повреждение постепенно сменяется фибропролиферативной картиной, которая быстро развивается, начиная со второй недели (рис. 47). Паренхима легочной ткани представляет собой пеструю картину избыточно растянутых альвеол, альвеол с утолщенными и фиброзно измененными стенками, чередующихся с областями ателектаза. Стенка артериол нередко утолщена, так же как мышечный слой бронхиол. В редких случаях может развиться облитерирующий бронхиолит.

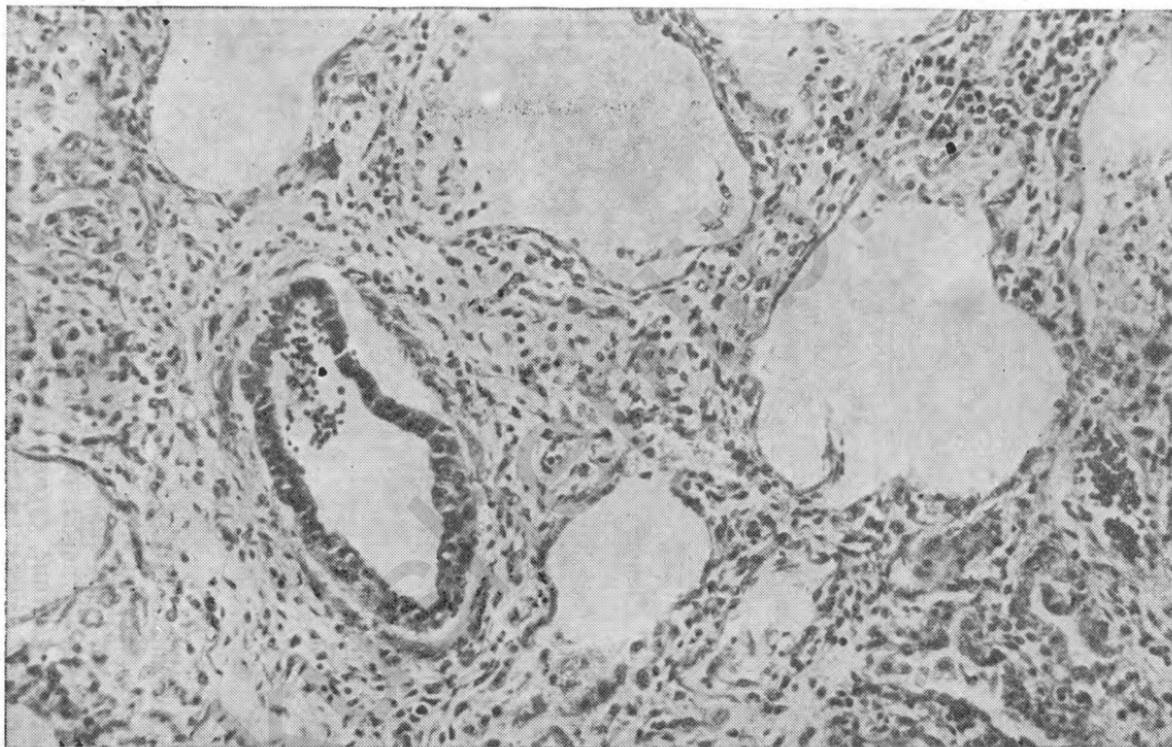
Отечные и слабо оксигенированные легкие при болезни гиалиновых мембран чувствительны к пневмонии на всех стадиях развития. Механическая вентиляция ателектастических легких недоношенных детей может вызвать пневмоторакс и пневмомедиастинум, что являлось довольно частым осложнением лечения в нашей практике. Интерстициальная эмфизема представляется относительно частой непосредственной причиной смерти у глубоко недоношенных детей с массой тела ниже 1500 г (рис. 48).

Выжившие дети с БЛД чувствительны к респираторным инфекциям. У них отмечается тенденция к нарушению функций легких в течение нескольких месяцев [67, 218].

Неврологические нарушения у новорожденных нередко связаны с кровоизлияниями.

У новорожденных встречаются три основных типа внутрижелудочковых кровоизлияний [226]. Субдуральные кровоизлияния и кровоизлияния в ствол мозга обнаруживают как у недоношенных, так и у доношенных детей. Обычно их относят к механической травме, которая в современной акушерской практике встречается редко. Чисто субарахноидальные кровоизлияния иногда находят и у доношенных, и у недоношенных детей. Чаще всего они локализируются в височных долях и на задних границах полушарий мозжечка. Субарахноидальные кровоизлияния приписывают действию интранатальной гипоксии, особенно у доношенных детей. Этот тип кровоизлияний относительно часто обнаруживают на аутопсии без видимых клинических ассоциаций.

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) — наиболее обычное и наиболее серьезное повреждение у детей, родившихся до 36-й недели внутриутробного развития. Они часто связаны с БГМ



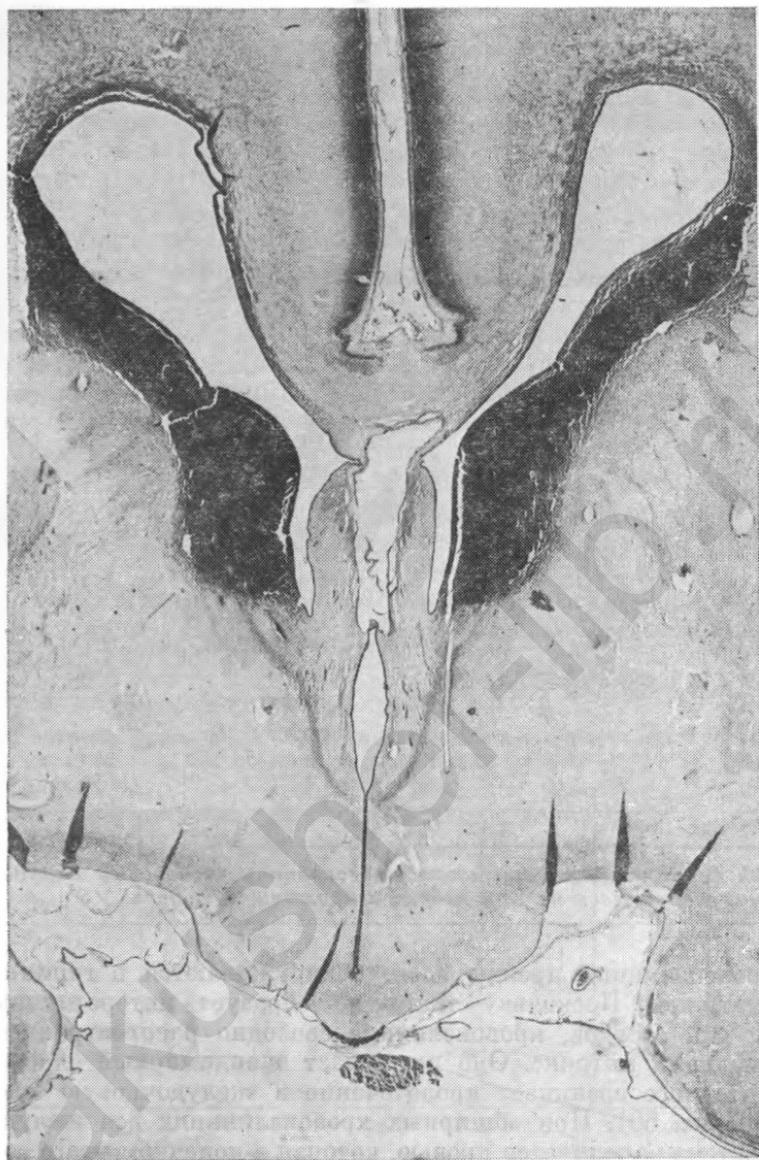
*Рис. 47. Гистологическая картина бронхолегочной дисплазии. Возраст к моменту смерти 12 дней. Перерастянутые альвеолы разделены тонкими перегородками, в которых видна пролиферация с образованием волокнистой соединительной ткани.  $\times 100$ .*



*Рис. 48. Гистологическая картина доли легкого с интерстициальной эмфиземой, частично спавшейся паренхимой легких и бронхолегочной дисплазией.  $\times 5$ .*

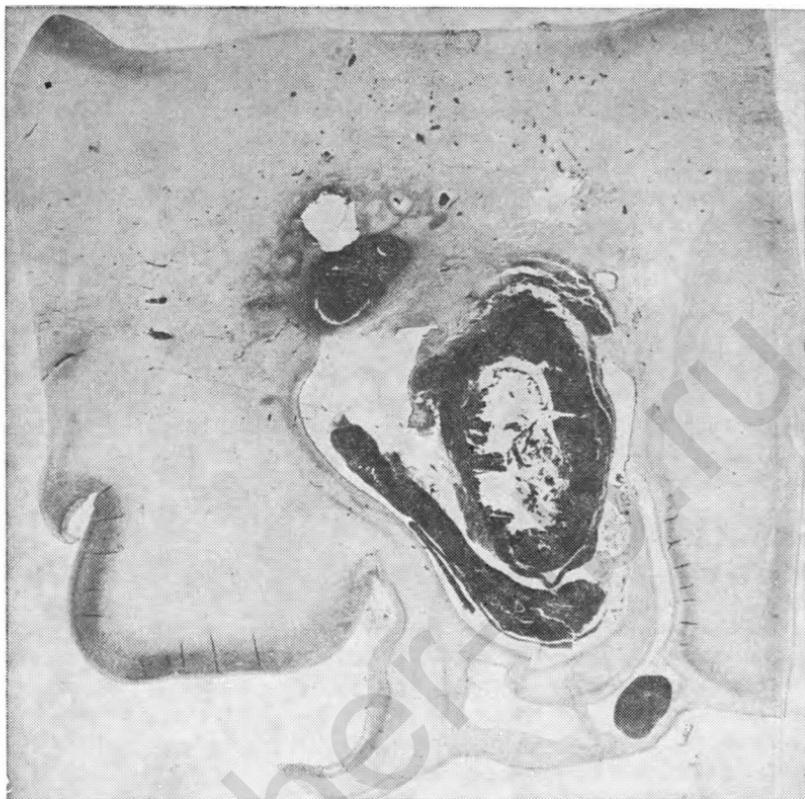
[86]. Для появления ВЖК необходимо два основных условия: 1) незрелость мозга и его сосудистой системы; 2) гемодинамические нарушения, связанные с гипоксемией и ацидозом.

У недоношенных детей, родившихся на 24—32-й неделе внутриутробного развития, субэпендимарная пластинка боковых и III желудочков, известная также как герминативный матрикс, очень богата клетками, которые представляют слабую опору для кровеносных сосудов (рис. 49). На этой стадии развития большая часть венозного оттока в головном мозге осуществляется через эту область, т. е. через вену Галена в прямой синус. Эта область мозга представляет собой хорошо васкуляризованную ткань, состоящую



*Рис. 49. Срез среднего мозга 24-недельного плода человека. Симметричные темные области представляют собой субэпендимальный перивентрикулярный матрикс.  $\times 5$ .*

из свободно расположенных клеток, которая чувствительна к кровоизлияниям в условиях гипоксии, застойных явлений и повышенного давления. Конечные патогенетические механизмы ВЖК пока еще до конца не ясны [113, 139, 231].



*Рис. 50. Герминативный матрикс и кровоизлияние в боковые желудочки у ребенка, родившегося на 28-й неделе и прожившего 1 день.  $\times 5$ .*

Кровоизлияния прежде всего обнаруживаются в герминативном матриксе. Поскольку ткань не образует интерстициальной опоры для сосудов, кровоизлияние свободно распространяется в окружающий матрикс. Оно разрушает эпендимарный слой, в результате чего возникает кровотечение в желудочковую систему мозга (рис. 50). При обширных кровоизлияниях вся желудочковая система заполняется кровью, которая в конечном итоге собирается в субарахноидальном пространстве вокруг мозгового ствола и мозжечка.

Если кровоизлияния в герминативный матрикс оказываются небольшими, они становятся организованными; их отдаленные неврологические последствия известны плохо. Если ребенок с более обширными кровоизлияниями выживает, у него может развиться внутренняя гидроцефалия.

Мы в своих исследованиях пытались установить, могут ли БГМ и ВЖК явиться причиной смерти новорожденного. Для этой цели были проанализированы результаты вскрытия и гистологических

исследований, проведенных в педиатрической клинике Хельсингского университета.

Были изучены протоколы вскрытий отделения патологии педиатрической клиники за 1968—1976 гг. Были рассмотрены причины смерти новорожденных (0—28 дней жизни после рождения) и изучены гистологические препараты, сделанные при вскрытии. Поскольку БГМ, ВЖК и пневмония нередко обнаруживали у одного и того же новорожденного, то об их роли в качестве причины смерти судили следующим образом. ВЖК считали причиной смерти независимо от одновременного присутствия БГМ и (или) пневмонии. БГМ являлась причиной смерти при отсутствии ВЖК. Инфекция (пневмония) рассматривалась как причина смерти только в тех случаях, когда не было ни ВЖК, ни БГМ. Перинатальную асфиксию принимали за единственную причину смерти при низких показателях по шкале Апгар при рождении и при обнаружении мекония в аспирационных водах, а также при отеке мозга и (или), петехиальных кровоизлияниях в различных органах, но без упомянутых выше патологических состояний.

Поскольку ВЖК, БГМ и пневмония одновременно встречались во многих случаях, эти три вида патологии анализировались отдельно на материале за 1968—1974 гг. Для сравнения уровней смертности по тем же причинам смерти отдельно проанализированы материалы за 1980 г.

Таблица 23

Частота встречаемости БГМ, ВЖК и пневмонии в различных сочетаниях по данным аутопсии новорожденных (материал за 1968—1974 гг. Общее число случаев 514)

	БГМ		ВЖК		Пневмония	
	число случаев	%	число случаев	%	число случаев	%
БГМ	174	33,7	88	17,1	55	10,7
ВЖК			28	5,4	16	2,9
Пневмония					136	226
Сочетание всех трех состояний	19	3,7				

В табл. 23 представлены случаи сочетанной патологии — 514 новорожденных, у которых обнаружены БГМ, ВЖК и пневмония либо как единственная причина смерти либо в комбинации друг с другом. Наибольшую группу составили дети с БГМ (33,7%), затем сочетание БГМ с ВЖК (17%). Сочетание БГМ с пневмонией также было относительно частым явлением (10,7%). Сочетание всех трех видов патологии было обнаружено в сравнительно небольшом числе случаев (3,7%).

В течение 1968—1976 гг. умерло 1308 детей; все вскрытия производились в педиатрической клинике г. Хельсинки. Результаты

Таблица 24

Причины смерти новорожденных (в возрасте 0—28 дней) за 1968—1976 гг.

	Масса тела при рождении			Всего	%
	ниже 1000 г	1001—2500 г	свыше 2500 г		
Внутричерепные кровоизлияния	50	147	29	226	17
Болезнь глиалиновых мембран	57	243	69	369	28
Инфекции	24	115	134	273	21
Врожденные уродства	1	86	209	296	23
Асфиксия	10	25	81	81	6
Незрелость	15	2	17	17	1
Разные	3	22	46	46	4
Всего . . .	160	640	1308	2108	100

анализа причин смерти представлены в табл. 24. За этот период БГМ была наиболее часто единственной причиной смерти новорожденных. Затем следовали врожденные уродства (23%), инфекция (21%) и внутричерепные кровоизлияния (17%).

Интересно сравнить результаты анализа более старого материала за 9 лет и данные последних лет, хотя материал за 1980 г. небольшой (табл. 25). Наблюдается заметное уменьшение общей

Таблица 25

Причины смерти новорожденных (в возрасте 0—28 дней) в 1980 г.

	Масса тела при рождении			Всего	%
	менее 1000 г	1001—2500 г	более 2500 г		
Внутричерепные кровоизлияния	6	1		7	12
Болезнь глиалиновых мембран	4	1	1	6	10
Инфекции	1	2	3	6	10
Уродства		12	21	33	56
Асфиксия			3	3	5
Незрелость	1			1	2
Разные		1	2	3	5
Всего . . .	12	17	20	59	100

смертности. В начале 70-х годов в педиатрической клинике Хельсинкского университета ежегодно умирало 145 новорожденных. В настоящее время это число уменьшилось наполовину, хотя число поступлений не снизилось. Падение общей смертности сопровождается изменениями в причинах смерти новорожденных. Доля внутричерепных кровоизлияний и БГМ снизилась. В настоящее

время они обнаруживаются почти исключительно у глубоконедоношенных детей с массой тела при рождении ниже 1000 г. Сейчас больше половины случаев смерти новорожденных обусловлены врожденными уродствами.

На выживание ребенка в период новорожденности оказывает влияние большое число генетических, социальных и средовых факторов. Современные методы акушерства и интенсивной терапии новорожденных позволяют успешно лечить состояния, связанные с недоношенностью и гипоксией. Сравнение материала прошлых лет с результатами последних лет подтверждает это мнение.

ВЖК все еще остаются главной угрозой жизни глубоконедоношенных детей. Механическая вентиляция и высокие напряжения кислорода, используемые при лечении БГМ, таят в себе риск появления бронхолегочной дисплазии, пневмоторакса и интерстициальной эмфиземы. Для того чтобы избежать эти осложнения, все еще необходимо тщательное мониторное наблюдение за новорожденными с помощью новых методов (ультразвуковых и других) и модификация методов лечения.

## 14. Влияние гипоксии на показатели перинатальной смертности в отдельном регионе

К. Остерлунд (Финляндия)

Статистическая оценка перинатальной смертности осуществляется во многих странах. Всемирная организация здравоохранения предложила определения мертворождения, живорождения и т. д., но в некоторых странах все еще приняты собственные определения этих состояний, что затрудняет сравнение данных по различным регионам. Особенно сложна точная оценка внутриутробного возраста плода или новорожденного. Различия в скорости внутриутробного развития в различных популяциях затрудняют сравнение детей по массе тела при рождении [73].

Перинатальная смертность в Финляндии в 1980 г. составляла 8,4 на 1000, в Швеции — 8,7 на 1000. В структуре этого показателя по Финляндии половину (4,2 на 1000) составили случаи мертворождения; другую половину — случаи смерти в течение первой недели жизни.

Такие низкие показатели перинатальной смертности в Финляндии и Швеции являются в значительной мере результатом тщательного дородового ведения всех беременных и госпитализации беременных «группы риска» в более крупные акушерские стационары.

Ниже мы представляем данные по организации акушерской помощи в провинции Усимаа; при этом особое внимание уделяется централизации такой помощи. Статистика перинатальной смертности по этому региону в отличие от общенациональной статистики (показатели, упомянутые выше) включает в себя всех новорожденных, рожденных живыми или мертвыми с массой тела 500 г и выше.

Усимаа — область площадью 10 631 км<sup>2</sup> и населением более 1,1 млн. человек; из них 483 тыс. проживают в г. Хельсинки.

В г. Хельсинки существуют 2 крупных акушерских стационара, обслуживающих ежегодно около  $\frac{2}{3}$  из 15 тыс. родов, имеющих место в этой области. Еще около 5 тыс. родов ежегодно принимается в 5 малых больницах вне г. Хельсинки (табл. 26).

В табл. 27 представлена ситуация в 4 из 5 этих больниц в 1975 г. и изменения в этой ситуации, связанные с улучшением централизованной помощи. В 1979 г. большинство беременных высокого риска, поступавших в больницы в Пурво и Таммисаари,

Таблица 26

Число родов в области Уусимаа (в г. Хельсинки и за его пределами) за 1980 г.

	Число родов
В г. Хельсинки	
Университетская клиника	5432
Институт акушерства	4119
	9551
Вне г. Хельсинки	
Йорви	2573
Таммисаари	482
Лохья	445
Хивинкая	961
Пурвоо	664
	5125
Всего . . .	14 676

Таблица 27

Различия по частоте рождаемости детей с низкой массой тела и перинатальной смертности в 4 больницах за пределами г. Хельсинки за период с 1975 по 1979 г.

	Число родов		Дети с массой при рождении ниже 2500 г. %		Перинатальная смертность, %	
	1975 г.	1979 г.	1975 г.	1979 г.	1975 г.	1979 г.
Пурвоо	915	727	5,0	1,2	1,4	0,3
Хивинкая	923	999	0,6	1,4	0,5	0,6
Таммисаари	579	445	3,8	1,6	1,5	0,0
Лохья	567	409	0,9	1,2	0,9	0,5

переводили в более крупные больницы в г. Хельсинки. Поэтому процент новорожденных с массой тела при рождении ниже 2500 г снизился в Пурвоо с 5 до 1,2, а в Таммисаари с 3,8 до 1,6. Перинатальная смертность снизилась соответственно с 1,4 до 0,3% в первой из этих больниц и с 1,5 до 0% во второй. Такая тактика ведения рожениц продолжается. Различия между двумя большими и пятью малыми стационарами области Уусимаа представлены на табл. 28.

В малых стационарах число мертворождений составляет приблизительно  $\frac{1}{3}$  от их числа в крупных больницах, а смертность на первой неделе — менее половины.

Акушерские отделения Центральной больницы Хельсинского университета и Института акушерства имеют, помимо хорошо

Таблица 28

Различия между 2 крупными и 5 малыми стационарами области Уусимаа в 1980 г.

	Новорожденные	% многоплодных беременностей	Дети с массой тела менее 2500 г, %	Мертворожденность, %	Неонатальная смертность, %
Крупные стационары (2)	9676	1,3	5,4	0,90	0,45
Малые стационары (5)	5161	0,8	2,8	0,37	0,21

оснащенной акушерской службы, отделения неонатологии. Поэтому рядом с новорожденным высокого риска сразу оказывается квалифицированный неонатолог (такой возможности в малых больницах нет). Современная интенсивная терапия тяжелобольных детей требует наличия не только сложного оборудования, но и высококвалифицированного персонала.

Оценка по шкале Апгар дает достаточно полное представление о состоянии новорожденного сразу после рождения. В табл. 29

Таблица 29

Оценка по шкале Апгар состояния детей на 1-й минуте жизни в области Уусимаа

1980 г.		Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте		
		0-3, %	4-6, %	7-10, %
Роды в головном предлежании	I	0,22	0,90	98,88
	II	0,07	0,29	99,64
	III	0,00	0,07	99,93
Дети, рожденные с помощью кесарева сечения	I	4,02	6,03	89,95
	II	0,71	6,62	96,67
	III	0,10	1,11	98,79
Дети, рожденные с помощью вакуум-экстрактора	I	1,60	2,40	96,00
	II	0,40	1,20	98,40
	III	0,00	0,40	99,60
Роды в тазовом предлежании	I	7,81	17,19	75,00
	II	1,59	4,76	93,65
	III	0,00	0,00	100,00

Примечание: I — Центральная больница Хельсинского университета; II — Клиника Института акушерства; III — 5 малых больниц.

представлены эти оценки по данным акушерской клиники Центральной больницы Хельсинского университета, клиники Института акушерства и других больниц. Из табл. 29 видно, что самые низкие оценки по шкале Апгар имеют дети, рожденные в университетской клинике, поскольку туда направляются беременные вы-

Таблица 30

Динамика перинатальной смертности в области Уусимаа за период 1977—1981 гг.

Год	Число родов	Перинатальная смертность, %	Смертность на 1-й неделе жизни, %
1977	15 161	0,96	0,45
1978	15 060	1,05	0,59
1979	14 992	0,78	0,20
1980	14 673	1,07	0,36
1981	14 922	0,81	0,37

Таблица 31

Динамика перинатальной смертности среди новорожденных с массой тела более 2500 г по области Уусимаа за период 1977—1981 гг.

Год	Число новорожденных с массой тела более 2500 г	Перинатальная смертность, %	Смертность на 1-й неделе жизни, %
1977	14 629	0,30	0,13
1978	14 566	0,36	0,19
1979	14 462	0,18	0,07
1980	14 216	0,34	0,13
1981	14 449	0,27	0,10

Таблица 32

Динамика перинатальной смертности среди новорожденных с массой тела менее 2500 г в области Уусимаа за период 1977—1981 гг.

Год	Число новорожденных с массой тела менее 2500 г	Перинатальная смертность, %	Смертность на 1-й неделе жизни, %
1977	689	13	6,9
1978	676	16	8,4
1979	687	13	6,0
1980	619	18	6,0
1981	638	13	7,0

Таблица 33

Динамика выживаемости детей с очень низкой массой тела при рождении (500—1500 г) в области Уусимаа за период 1977—1981 гг.

Год	Число новорожденных	Число смертворожденных	Число погибших на 1-й неделе жизни	Процент переживших 1-ю неделю жизни
1977	110	25	54	46
1978	144	38	78	62
1979	150	42	68	76
1980	128	55	80	70
1981	131	26	54	73

сокого риска и имеются отделения интенсивной терапии новорожденных, куда сразу же переводятся тяжелобольные дети.

Динамика перинатальной смертности с 1977 по 1981 гг. в области Уусимаа показана в табл. 30. Она колеблется от 0,78 до 1,07%. Из табл. 31 и 32 видно, что тенденции в колебаниях показателей смертности в группах детей с массой тела при рождении выше и ниже 2500 г в последние годы практически одинаковы. Колебания эти велики и пока не имеют достаточно убедительного объяснения.

Особый интерес для акушеров и педиатров представляют дети с очень низкой массой тела (менее 1500 г). Современные интенсивные методы выхаживания заметно улучшили прогноз для этих детей [143]. В табл. 33 показано, что выживаемость этих новорожденных увеличилась с 44% в 1977 г. до 73% в 1981 г. (данные по области Уусимаа).

Таблица 34

Показатели мертворожденности и перинатальной смертности в Финляндии за период 1975—1980 гг.

Год	Число новорожденных	Мертворожденность, %	Перинатальная смертность, %
1975	65 719	0,57	1,21
1976	66 846	0,56	1,19
1977	65 659	0,51	1,10
1978	63 983	0,49	0,94
1979	63 697	0,42	0,94
1980	63 412	0,42	0,84

Различия в показателях смертности по годам еще не получили достаточного объяснения. В будущем планируется проведение региональных конференций с обсуждением каждого случая перинатальной смерти в области — эти конференции будут проводиться начиная с 1982 г. Различия в показателях свидетельствуют о необходимости анализа их за несколько лет. Аналогичные показатели по Финляндии в целом представлены в табл. 34; они свидетельствуют о наличии тенденции к снижению перинатальной смертности.

Анализ перинатальной смертности как одного из статистических показателей редко встречается в медицинской литературе, хотя она отражает исход очень важного в онтогенезе перинатального периода. Последствия заболеваемости в перинатальном периоде имеют важное социальное значение. Поэтому необходим тщательный анализ перинатальной смертности за несколько лет.

Прогноз для новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (менее 1500 г) постоянно улучшается [217]; это касается и показателей перинатальной смертности, и судьбы выживших детей. Наиболее важная задача будущей неонатологии — выхаживание детей с массой тела менее 1000 г. Эту задачу должны решать педиатры в тесном сотрудничестве с акушерами. Главное условие успеха — тщательное наблюдение за матерью и ее лечение на протяжении всей беременности, так как развитие плода должно происходить под контролем с самого начала внутриутробной жизни.

## 15. Терапия гипоксических состояний новорожденных

А. Г. Антонов, Г. В. Яцык (СССР),  
П. Кээпэ, М. Койвисто, М. Халлман,  
К. Койвалайнен (Финляндия)

Первые дни жизни представляют собой наиболее серьезный период риска в жизни человека. Среди факторов риска предрасположенность к тяжелой гипоксии и, как ее следствие, повреждение мозга до сих пор остаются наиболее распространенными.

Причины гипоксии в неонатальном периоде многочисленны (табл. 35). Разумеется, при лечении гипоксии следует учитывать ее природу, но при этом врачу необходимо хорошо знать клинические проявления и методы лечения практически всех заболеваний неонатального периода. Мы не ставим своей целью повторение фактов, приведенных в учебниках неонатологии. Мы лишь пытались сфокусировать внимание читателя на общих принципах ухода за перенесшими гипоксию детьми и их лечения, принятых в СССР и в Финляндии. В этой главе мы специально остановимся на лечении синдрома дыхательных расстройств.

Рассмотрим практические методы реанимации новорожденных, принятые в Финляндии. Реанимация новорожденных является одним из основных видов неотложной помощи в педиатрии. Задержка на несколько минут может вызвать необратимое гипоксическое повреждение мозга или даже смерть. Очень важным, несомненно, является предупреждение асфиксии при рождении, основанное на использовании таких методов, как измерение размеров головы и роста плода с помощью ультразвука, анализ амниотической жидкости, гормональная оценка функции плаценты, биохимические исследования зрелости легких плода, наблюдение с помощью электронных мониторов за сердечным ритмом плода до и во время родов и определение газового состава крови, взятой из кожи головы плода. Все эти процедуры в настоящее время широко используются в больших акушерских клиниках.

Целесообразно заранее выявлять женщин, у которых беременность протекает с высоким риском (табл. 36), и госпитализировать их в центры, где организована интенсивная терапия новорожденных. Если во время родов обнаружены признаки нарушения состояния плода, такие, как окрашивание амниотической жидкости меконием, патологический сердечный ритм плода, ацидоз, инфекционные заболевания матери, вагинальное кровотечение, необычное предлежание плода, многоплодная беременность или прежде-

Таблица 35

## Причины возникновения гипоксии, клиническая картина и лечение ее последствий у новорожденных

Причины гипоксии	Симптомы и признаки	Основные принципы лечения
Синдром дыхательных расстройств (СДР)	Дыхательная недостаточность, ретикулогранулярный характер рентгенограммы грудной клетки, обычно у недоношенных детей	Дополнительный кислород, ППД, механическая вентиляция
Аспирационный синдром	Окрашенная меконием амниотическая жидкость в трахее, расстройство дыхания, прожилки и эмфизематозные изменения на рентгенограмме грудной клетки (обычно у доношенных или переношенных детей).	Энергичное отсасывание жидкости, дополнительный кислород, ППД, механическая вентиляция
Гиповолемический шок	Бледность, тахипноз, низкое артериальное давление	Реанимация и оксигенация, введение свежей крови для восстановления объема, введение замороженной плазмы или альбумина
Асфиксия	Апноэ, низкая оценка по шкале Апгар, брадикардия или остановка сердца	Отсасывание жидкости и оксигенация, интубация и вентиляция, массаж сердца, специфическая терапия
Легочное кровоизлияние	Быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность, кровянистые выделения изо рта и трахеи	Вспомогательная вентиляция, коррекция анемии и гиповолемии
Обструкция верхних дыхательных путей	Стридор при вдохе, расстройство дыхания, задержка $CO_2$	Специфическая терапия
Диафрагмальная грыжа	Расстройство дыхания, плохая оксигенация, низкая оценка по шкале Апгар, слабая реакция на реанимационные процедуры	Немедленная хирургическая коррекция
Атрезия пищевода с трахеально-пищеводной фистулой	Затруднение дыхания, избыточное выделение слизистых секретов изо рта, свертывание в спираль пищевого катетера в верхней части пищевода, рентгенологическое подтверждение, часто полигидрамнион	Ранняя хирургическая коррекция, лечение возможной аспирации
Пороки сердца и(или) сердечная недостаточность	Цианоз, шумы, одышка, аритмии, увеличение размеров сердца на рентгенограмме	Дополнительный кислород, препараты наперстянки, диуретики, специфическое лечение

## Беременности с высоким риском

1. Матери в возрасте менее 18 лет или первородящие женщины старше 35 лет.
2. Возраст матери более 40 лет.
3. Беременность с большим числом предшествующих родов (более четырех).
4. Длительное лечение матери от бесплодия.
5. Матери, имевшие осложнения в предыдущих беременностях или родах (токсемия, кесарево сечение, повторные выкидыши, преждевременные роды, мертворождения, дети с низкой массой тела при рождении, повреждением мозга, умственной отсталостью и т. д.).
6. Многоплодная беременность.
7. Патологическое предлежание или положение плода после 34-й недели внутриутробного развития.
8. Переношенная беременность (более чем на 10 дней).
9. Узкий таз.
10. Диабет матери.
11. Склонность к гипогликемии во время беременности.
12. Хронические заболевания матери, такие, как гипертония, инфекция, заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания легких и т. д.
13. Патология матки и влагалища.
14. Токсемия матери.
15. Вагинальное кровотечение.
16. Предшествующие заболевания с кровотечением.
17. Полигидрамнион или олигогидрамнион.
18. Тяжелая анемия.
19. Явное или подозреваемое заболевание печени, связанное с беременностью.
20. Цервикальная недостаточность.
21. Преждевременные роды.
22. Нарушения состояния и (или) развития плода.
23. Другие случаи.

временные роды, в родильный блок следует заранее пригласить опытного неонатолога и акушера для того, чтобы проверить наличие необходимых инструментов для данного типа родоразрешения и для ухода за новорожденным.

Ребенка, находящегося в тяжелом состоянии, следует сразу же после рождения обтереть, перенести на реанимационный стол и оценить степень тяжести асфиксии по шкале Апгар. При оценке по шкале Апгар 0—3 асфиксия расценивается как тяжелая. В таких случаях следует сразу же после рождения быстро и мягко провести отсасывание слизи из дыхательных путей, предпочтительно под непосредственным ларингоскопическим контролем. Для этого нужно ввести эндотрахеальную трубку наибольшего диаметра, которая только может войти в трахею без усилия. Следует начать проведение адекватной вентиляции 100% кислородом, используя дыхание с положительным давлением и частотой приблизительно 40—50 в 1 мин. Для того чтобы раздуть легкие здорового новорожденного ребенка, требуется давление 20—25 см вод. ст.,

но вначале может понадобиться более высокое давление — 50 см. вод. ст. и больше. При использовании слишком высокого давления может возникнуть пневмоторакс или пневмомедиастинум. Нужно быть готовым к лечению этих осложнений.

Если частота пульса ребенка выше 100 уд/мин, можно предпринять попытку реанимации, используя маску и дыхание кислородом при положительном давлении. Если отсутствует немедленный эффект от этой процедуры, следует произвести интубацию трахеи, чтобы начать эффективную вентиляцию.

Если состояние ребенка после очистки дыхательных путей и адекватной оксигенации не улучшается, нужно начать закрытый массаж сердца для поддержания кровотока в жизненно важных органах. Одновременно следует начать специфическую лекарственную терапию (табл. 37). Для проведения закрытого массажа

Таблица 37

Лекарственные вещества, используемые при реанимации

Медикамент	Показания	Дозировка
Бикарбонат натрия 5,5%	Тяжелый метаболический ацидоз	1 ммоль/кг внутривенно в разведении 1:1 с 10% р-ром глюкозы
Адреналин	Тяжелая брадикардия или остановка сердца	1—2 мл (1:10 000) внутривенно, эндотрахеально или интракардиально
Плазма или свежая кровь	Тяжелый шок	10—20 мл/кг внутривенно капельно
Глюкоза 10%	Гипогликемия	2—4 мл/кг внутривенно, затем внутривенно капельно
Диуретики (фуросемид)	Тяжелый отек легких	1 мл/кг внутривенно
Дигоксин	Сердечная недостаточность	Начальная доза 0,03 мг/кг в сутки (половина сразу, вторая половина через 12 ч), поддерживающая доза 0,01 мг/кг в сутки

сердца ребенка нужно поместить на твердую поверхность. Грудную клетку ребенка охватывают двумя руками, в то же время большими пальцами нажимают на среднюю часть грудины по направлению к позвоночнику [241]. Другой способ заключается в надавливании на среднюю треть грудины кончиками указательных и средних пальцев с частотой 80—120/мин.

Ребенку с легкой асфиксией и асфиксией средней тяжести (оценка по шкале Апгар 4—6 баллов) после очистки дыхательных путей проводят оксигенацию, используя кислородную маску и вентиляцию с положительным давлением. Если состояние ребенка не улучшается в течение нескольких минут, то далее его следует лечить как при тяжелой асфиксии. Ребенок с оценкой по шкале Апгар 7 или выше редко нуждается в каких-либо реанимационных

процедурах при условии, что эта оценка со временем не снижается. В таком случае лечение следует проводить, как описано выше.

Все ранимационные процедуры следует проводить под лучевым нагревателем. Показано, что у обнаженного мокрого ребенка, помещенного на открытом столе при температуре окружающей среды  $25^{\circ}\text{C}$ , кожная температура через 5 мин снижается на  $4^{\circ}\text{C}$ , а температура внутренних органов — на  $2^{\circ}\text{C}$  через 29 мин. Вытертый ребенок под лучевым нагревателем в течение того же времени практически не теряет тепла. Частичное охлаждение представляет дополнительный стресс и фактор риска для ребенка с асфиксией. Поэтому охлаждение необходимо предотвратить.

Этиологический диагноз асфиксии следует поставить как можно раньше. Ее причиной может быть, например, аспирация мекония, шок или гипотония, инфекция, врожденные пороки развития, родовая травма или лекарственная терапия матери. Специфическое лечение должно быть направлено на основное заболевание.

Современные методы реанимации направлены в первую очередь на обеспечение кислородом и удаление углекислого газа путем вентиляции при положительном давлении, а также на поддержание кровообращения путем закрытого массажа сердца; лишь после этого принимаются другие необходимые меры. С помощью адекватных реанимационных мероприятий, проведенных сразу после рождения у новорожденных с тяжелой асфиксией, можно предотвратить повреждение мозга. Это экономит много сил и средств и избавляет людей от страданий.

В СССР в практике реанимации новорожденных имеются некоторые особенности.

Реанимация детей, родившихся в асфиксии, включает в себя комплекс мероприятий, направленных на восстановление дыхательной и сердечной деятельности, а также коррекцию гемодинамических и метаболических нарушений. Эффективность реанимации во многом зависит от того, как скоро будет применен указанный терапевтический комплекс. При этом следует подчеркнуть, что все реанимационные мероприятия должны проводиться при сухом согревании, учитывая несовершенство центров терморегуляции и низкие энергетические ресурсы новорожденных. С этой целью используются специальные столики с подогревом.

Объем и продолжительность реанимационных мероприятий во многом обусловлены степенью тяжести асфиксии, оцениваемой по шкале Апгар. При рождении ребенка в тяжелой асфиксии (оценка по шкале Апгар 1—3 балла) необходимо прежде всего восстановить проходимость верхних дыхательных путей, для чего сразу же после рождения головки отсасывают содержимое полости носа, рта и носоглотки. После рождения ребенка эту процедуру повторяют, и немедленно принимают меры для обеспечения адекватной вентиляции легких. Новорожденного укладывают на столик с подогревом в положении с запрокинутой головкой и проводят искусственную вентиляцию легких масочным способом с помощью мешка «Амбу» в течение 1—2 мин.

Одновременно в вену пуповины вводят 20% раствор глюкозы (3—5 мл/кг) с кокарбоксилазой (8 мг/кг) и АТФ (0,3—0,5 мл), затем преднизолон (1—2 мг/кг) или гидрокортизон (5 мг/кг) в 5 мл 20% раствора глюкозы. В случае острой гипоксии, развившейся в процессе второго периода родов (обвитие пуповины вокруг шеи, абсолютно короткая пуповина, гипертонус матки, рождение плода в тазовом предлежании), или при наличии у новорожденного брадикардии (число сердечных сокращений менее 100 в 1 мин), вводят 10% раствор глюконата кальция (1 мл/кг). После обеспечения элиминации углекислоты через легкие с целью коррекции метаболического ацидоза вводят 5% раствор гидрокарбоната натрия (3—4 мл/кг). Это условие исключительно важно соблюдать, дабы избежать так называемого феномена буферирования.

При отсутствии эффекта от указанных мер вводится в количестве 0,5—1,0 мл аналептическая смесь, состоящая из кофеин-бензоната натрия 0,01, коразола 0,01, нитрата стрихнина 0,00005, пикротоксина 0,00005 и дистиллированной воды 1 мл. Эту смесь рекомендуется вводить в сосуды пуповины вместе с 2—4 мл 40% раствора глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия. Возбуждающий эффект распространяется одновременно и на дыхательный и на сосудодвигательный центры. Следует подчеркнуть, что применение при тяжелой асфиксии новорожденных таких аналептиков, как эфимизол и кордиамин, возможно только параллельно с искусственной вентиляцией легких.

Дальнейшая очередность реанимационных мероприятий определяется состоянием ребенка.

При отсутствии самостоятельного дыхания или при его неадекватности производят интубацию трахеи, отсасывание слизи и околоплодных вод из трахеобронхиального дерева и искусственную вентиляцию аппаратным способом через интубационную трубку. Показанием к интубации трахеи является неэффективность масочного дыхания при дыхательной недостаточности и массивная аспирация. При аспирационном синдроме интубацию трахеи проводят незамедлительно до проведения других реанимационных мер.

Для искусственной вентиляции легких особенно при ателектазах и обтурационном синдроме наряду с применением воздушно-кислородной смеси можно использовать гелиево-кислородную смесь [25]. Применение гелия с терапевтической целью основано на знании некоторых законов аэродинамики. При нарушении проходимости трахеобронхиального дерева воздушный поток из ламинарного превращается в турбулентный; при этом аэродинамическое сопротивление увеличивается. Сопротивление ламинарному потоку зависит от вязкости газа и его скорости; сопротивление турбулентному потоку обусловлено плотностью и скоростью газа.

Гелий — химически инертный газ, обладающий весьма низкой плотностью, — он в 7 раз легче воздуха; однако вязкость его в 3 раза больше. Низкая плотность гелия позволяет уменьшить сопротивление, что очень важно при обструкции дыхательных путей. Гелий в небольшом количестве поступает из альвеол в кровоток и

тем самым создает газовый каркас, способствующий расправлению легких и предупреждению вторичных ателектазов. Соотношение гелия и кислорода в гелиево-кислородной смеси — 1:1; достигается оно при потоке кислорода на дозиметре 3 л/мин и гелия — 1 л/мин.

При нарушении сердечной деятельности (остановка сердца, аритмия, брадикардия, т. е. число сердечных сокращений менее 80/мин) в комплекс реанимации включают наружный массаж сердца. В вену пуповины (после введения преднизолона, глюконата кальция, кокарбоксилазы и АТФ на глюкозе) вводят норадреналин (0,2 мл). При отсутствии эффекта повторно вводят преднизолон или гидрокортизон внутривенно и 0,1% адреналина (0,1 мл) с 10% раствором глюконата кальция (3 мл) внутрисердечно.

Интенсивные реанимационные мероприятия должны проводиться не менее 20 мин.

При асфиксии легкой степени (оценка по шкале Апгар 5—6 баллов) реанимацию также начинают с восстановления проходимости верхних дыхательных путей отсасыванием содержимого полости рта и носоглотки. При самостоятельном дыхании проводят ингаляцию воздушно-кислородной смеси с помощью маски или носового катетера. При поверхностном неадекватном дыхании, брадипноэ (менее 30 дыханий в 1 мин) или тахипноэ (более 60 дыханий в 1 мин) показана вентиляция легких с помощью маски дыхательного аппарата или мешка «Амбу» газовой смесью в соотношении 1:1. В вену пуповины вводят кокарбоксилазу (5—8 мг/кг) на 20% растворе глюкозы (3—5 мл/кг). При острой гипоксии или при брадикардии вводят 10% раствор глюконата кальция (1 мл/кг).

При хронической гипоксии вследствие длительного нарушения маточно-плацентарного кровообращения (тяжелая экстрагенитальная патология, поздний токсикоз, перенесенная беременность) для устранения патологического метаболического ацидоза (рН 7,2) вводят 5% раствор гидрокарбоната натрия (2—3 мл/кг) с глюкозой (2—5 мл/кг 10% раствора). В оптимальном варианте введению гидрокарбоната натрия должно предшествовать исследование кислотно-щелочного состояния крови.

Следует заметить, что чрезмерное введение гидрокарбоната натрия чревато возникновением гиперкапнии, гиперосмолярности и гипернатриемии, что в свою очередь может привести к внутричерепным кровоизлияниям. В этой связи профилактическое введение раствора гидрокарбоната натрия недоношенным детям считаем нецелесообразным.

При хронической гипоксии плода общий объем вводимой жидкости должен быть больше, чем при острой, и должен составлять около 10 мл/кг.

При ухудшении состояния объем реанимационной помощи расширяется.

Если состояние новорожденного оценено по шкале Апгар 7 баллами (близкое к удовлетворительному), то интенсивные мероприя-

ятия ограничиваются отсасыванием слизи из верхних дыхательных путей и при необходимости ингаляцией кислорода.

После реанимационных мероприятий новорожденного переводят в отделение интенсивной терапии для продолжения посиндромной терапии, направленной на борьбу с постгипоксическим отеком мозга, а также на дальнейшую нормализацию дыхания, гемодинамики и метаболических процессов.

Как и на этапе первичной реанимации, в восстановительном периоде, первостепенное значение приобретает обеспечение адекватного внешнего дыхания. Множество причин, лежащих в основе дыхательной недостаточности, диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению этой патологии у новорожденных.

Большое значение имеет выбор режима вентиляции (спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением в дыхательных путях, искусственная вентиляция с положительным давлением на выдохе, искусственная вентиляция с использованием триггер-системы), дозировка кислорода, способ подачи кислородно-воздушной смеси. Эти вопросы будут рассмотрены при описании методов лечения различных синдромов, сопровождающихся гипоксией.

Исключительно важно проводить коррекцию нарушений кислотно-щелочного состояния. Учитывая ацидотические изменения в ликворе при гипоксии и принимая во внимание своеобразную «автономность» кислотно-щелочного состояния спинномозговой жидкости у новорожденных, представляет интерес вопрос о возможных путях коррекции ликворного ацидоза.

Прежде всего необходимо отметить, что ликвор не имеет других буферных систем, кроме гидрокарбонатной, поэтому рН ликвора, как и внеклеточной жидкости мозга, определяется только соотношением  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ . Углекислый газ из крови поступает в спинномозговую жидкость новорожденных, в том числе и недоношенных, быстрее, нежели гидрокарбонат. Согласно этим данным, традиционное струйное введение растворов гидрокарбоната натрия с целью коррекции ацидоза у новорожденных вместо повышения рН ликвора может привести к его снижению, несмотря на увеличение рН крови.

Аналогичные примеры известны из неврологической практики. Они связаны с тем, что быстрое введение в сосудистое русло раствора гидрокарбоната натрия с целью коррекции ацидоза сопровождается увеличением напряжения углекислого газа в крови, который поступает в ликвор быстрее, чем карбонатный ион, что приводит к подкислению спинномозговой жидкости.

Результаты исследования рН ликвора у новорожденных, перенесших гипоксию, могут помочь не только в определении степени тяжести церебральных нарушений, но и в выработке тактики корригирующей терапии, основными звеньями которой в первую очередь должны быть мероприятия, направленные на борьбу с отеком мозга и восстановление мозгового кровообращения. Коррекция ацидоза в крови при низких значениях рН ликвора (7,3) должна проводиться либо с помощью дробных доз гидрокарбоната

натрия, либо других ощелачивающих средств (например, ТНАМ) на фоне адекватной вентиляции легких.

Корректирующая терапия должна базироваться на информации об экстрацеллюлярных и интрацеллюлярных показателях кислотно-щелочного состояния и основных электролитов. Разнонаправленные реакции в плазме и эритролизате диктуют выжидательную тактику с регулярным контролем кислотно-щелочного состояния. Необходимо принимать во внимание, что наибольший ощелачивающий эффект достигается внутриклеточно с помощью трис-амин (ТНАМ) и кокарбоксилазы, а внеклеточно — с помощью раствора бикарбоната натрия.

В связи с тем что применение ТНАМ сопряжено с рядом побочных эффектов (угнетение дыхания, гипогликемия, гиперкалиемия), при коррекции внутриклеточного ацидоза предпочтение следует отдать кокарбоксилазе, хотя при респираторном и смешанном ацидозе для обеспечения необходимого контроля возможно использование трис-амин.

Расчет его количества проводится по формуле:

$$\text{Объем } 0,3 \text{ М ТНАМ (мл)} = \text{ВЕ} \times \text{масса тела (кг)}.$$

Этот объем вводится внутривенно капельно с 10% раствором глюкозы.

Для определения объема гидрокарбоната натрия используется формула Аструпа — Мелленхардта:

Количество 5% раствора  $\text{NaHCO}_3$  (мл) =  $\text{ВЕ} \times \text{масса тела (кг)} \times \text{F}$ , где F — фактор внеклеточного пространства, равный у новорожденных 0,3.

Для этой же цели используется и формула Аструпа:

$$\text{Количество } 5\% \text{ раствора } \text{NaHCO}_3 \text{ (мл)} = \frac{\text{ВЕ} \times \text{масса тела (кг)}}{2}.$$

Для расчета количества раствора с целью коррекции метаболического ацидоза у недоношенных детей, как показали наши исследования, оптимальной формулой является:

$$\text{Количество } 5\% \text{ раствора } \text{NaHCO}_3 \text{ (мл)} = \frac{\text{ВЕ} \times \text{масса тела (кг)}}{4}.$$

Преимущества подобного расчета заключаются в том, что при относительно выраженном ощелачивающем эффекте удается избежать гипернатриемии, гиперосмолярности, гиперкапнии и связанных с ними осложнений.

Наиболее эффективными факторами коррекции дыхательного ацидоза является постоянное положительное давление воздуха в дыхательных путях и искусственная вентиляция легких.

Синдром дыхательных расстройств (СДР), или респираторный дистресс-синдром, остается ведущей причиной заболеваемости и смертности недоношенных детей в периоде новорожденности. Основным дефектом при СДР является качественная и количественная недостаточность легочного сурфактанта, который необходим для поддержания стабильности альвеол. Лечение заболевания

должно представлять минимальный риск для ребенка и основываться на физиологических принципах. Необходимо удовлетворять все требования к температурному комфорту, количеству жидкости и калорий. Показано, что у новорожденных с СДР обычно бывают более низкие величины артериального давления и гематокрита, чем у здоровых детей [197].

Гиповолемия может влиять на перфузию легких прямо и косвенно посредством связанного с ней метаболического ацидоза, вызывающего констрикцию легочных сосудов. Поэтому больным детям необходимо вводить содержащие коллоид жидкости (кровь или плазму — 10—20 мл/кг) до тех пор, пока систолическое давление не достигнет 35 мм рт. ст. Уровень гематокрита также следует поддерживать выше 40%. Метаболический ацидоз можно корригировать путем введения оснований; однако они, как уже отмечалось выше, при введении их в избытке могут вызвать кровоизлияния в желудочки мозга. Цельная кровь или суспензия эритроцитов помогает избежать необходимости введения оснований.

Необходимо тщательное наблюдение за уровнем газов крови (с повторными исследованиями проб крови или чрескожно), дыханием, сердечным ритмом, кожной или ректальной температурой ребенка для удовлетворения его изменяющихся метаболических и дыхательных потребностей. Одним из основных методов лечения гипоксии является дыхательная терапия с повышенным количеством кислорода во вдыхаемом воздухе. Однако высокие концентрации кислорода обладают токсическим действием на легкие и сетчатку глаз [155]. Достаточной концентрацией кислорода во вдыхаемом воздухе следует считать такую, которая позволяет поддерживать  $PO_2$  артериальной крови выше 50 мм рт. ст. [155]. Предположение о том, что токсическое действие кислорода можно предупредить с помощью витамина Е, пока не подтверждено.

Было показано, что постоянное положительное давление (ППД) в дыхательных путях эффективно при лечении СДР [100]. ППД сводит к минимуму потребление сурфактанта, улучшает характер и регулярность дыхания, повышает оксигенацию и задерживает развитие заболевания. Как было установлено, раннее применение ППД снижает заболеваемость и устраняет необходимость в механической вентиляции у недоношенных детей с СДР. Однако почти все эти благоприятные эффекты раннего использования ППД, по-видимому, наблюдаются только у детей с массой тела при рождении выше 1500 г. Лечение с помощью ППД детей с массой тела менее 1500 г оказывается неэффективным в 50—90% случаев [155]. Технически ППД достигается различными методами: помещением головы ребенка в пластиковый мешок, введением носовых канюль, наложением лицевой маски, интубацией трахеи [100]. Последний метод представляется нам наиболее эффективным и достаточно легко выполнимым.

Разработка методики механической вентиляции легких у новорожденных значительно снизила смертность вследствие дыхательной недостаточности. К механической вентиляции с помощью

аппаратов, циклически меняющих объем или давление, необходимо прибегать при наличии у ребенка апноэ или при отсутствии эффекта от применения ППД. Критерии для начала искусственной вентиляции значительно варьируют. Дыхательную терапию следует начинать в тех случаях, когда нарушение дыхания настолько тяжело, что вызывает увеличение  $PCO_2$  выше 70 мм рт. ст., снижение рН ниже 7,1 или уменьшение  $PO_2$  артериальной крови ниже 50 мм рт. ст. при дыхании смесью с 60% кислорода и более при ППД 5 см вод. ст. Периодическая механическая вентиляция (прерывистая принудительная вентиляция, ППВ) применяется в качестве подготовки к снятию ребенка с респиратора [135]. Такой способ вентиляции в большинстве случаев позволяет поддерживать оптимальную оксигенацию при частоте дыхания 30—40 в 1 мин и отношении длительности вдоха и длительности выдоха 2:1 при использовании постоянного давления в конце выдоха (ПДКВ) 5 см вод. ст. При соблюдении этих основных положений редко необходимо максимальное растягивающее давление, превышающее 25 см вод. ст., что уменьшает возможность пневмоторакса. Высокое давление на вдохе может быть важно с точки зрения патогенеза бронхолегочной дисплазии. Для уменьшения возможности возникновения баротравмы легких недавно был разработан новый метод поддержания газообмена — высокочастотная осцилляторная вентиляция [156]. Опыт использования этого метода вентиляции пока весьма невелик. Хотя за последние годы существующие методы вентиляции были значительно усовершенствованы, их применение все еще связано со значительными и потенциально летальными осложнениями, включающими пневмоторакс, интерстициальную эмфизему, бронхолегочную дисплазию и, возможно, кровоизлияния в желудочки мозга.

Известно, что **незакрытие артериального протока (НАП)** (рис. 51, а) осложняет клиническое течение СДР у новорожденных. Сердечная недостаточность вследствие шунтирования крови через артериальный проток с повышенной частотой наблюдается в период репарации СДР, особенно у маленьких недоношенных детей. Было установлено, что констрикцию НАП можно вызвать введением ингибиторов синтеза простагландинов, главным образом индометацина (рис. 51, б). Поскольку предполагается, что шунтирование через артериальный проток играет важную роль в патогенезе СДР у недоношенных детей [124], было предложено использовать индометацин (0,1—0,3 мг/кг) на ранних стадиях СДР, осложненного НАП. Раннее фармакологическое прерывание шунтирования крови через артериальный проток оказывает благоприятное воздействие на течение СДР. При этом снижается потребность во вспомогательной вентиляции и дополнительном количестве кислорода (табл. 38).

Перспективным, но трудно осуществимым методом лечения СДР может быть капельное введение в трахею поверхностно-активных фосфолипидов во время родов или вскоре после рождения.

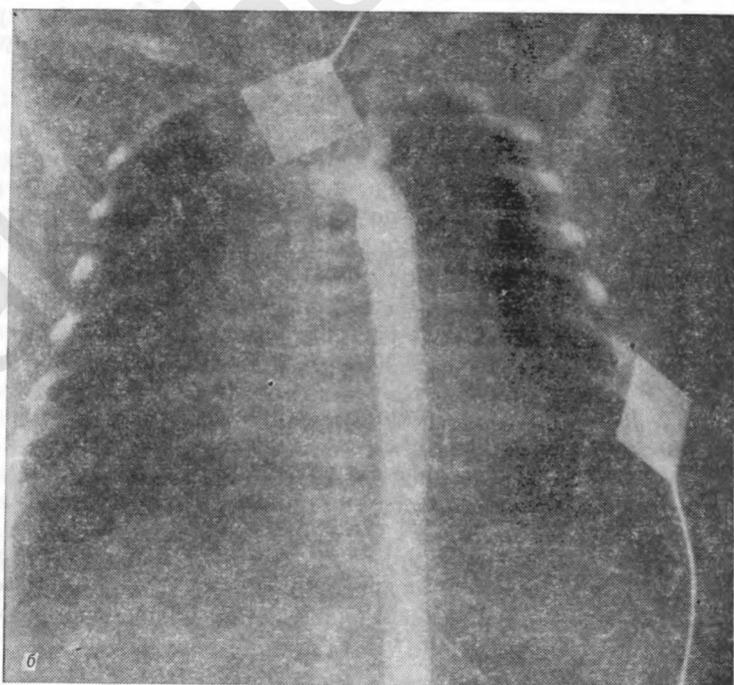
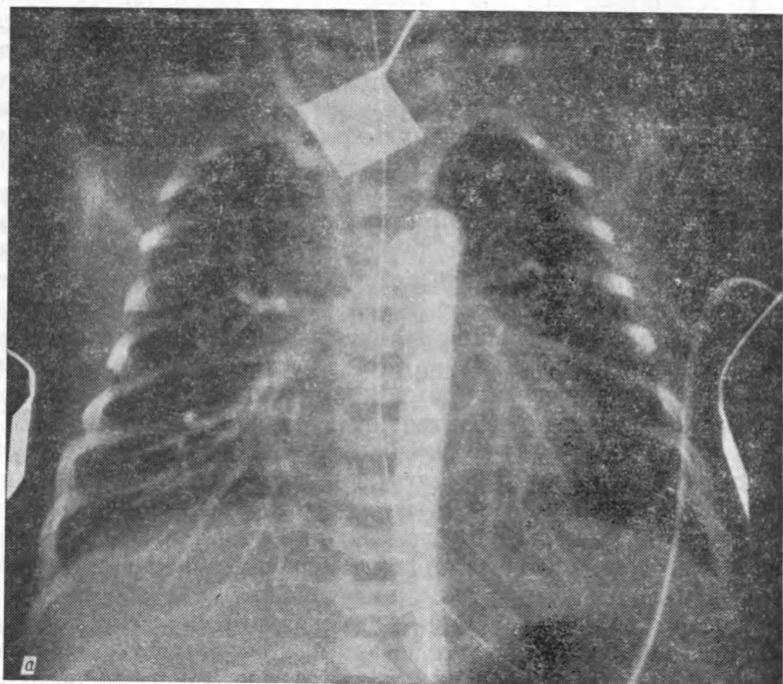


Таблица 38

Длительность вспомогательной вентиляции и потребность в дополнительном кислороде в трех группах недоношенных детей с идиопатическим синдромом респираторных расстройств (группа INDO: артериальный проток открыт, закрылся после введения индометацина; группа NON-INDO: артериальный проток открыт, никакого лечения; группа Closed: артериальный проток закрыт с самого начала). Результаты представлены как среднее  $\pm$  SD

	Группы		
	Indo	Non-Indo	Closed
Общее время вспомогательной вентиляции (ППД+ППВ) (ч)	119,0 $\pm$ 31,6 (n = 11)	155,5 $\pm$ 55,4** (n = 12)	90,0 $\pm$ 46,5*,*** (n = 10)
Общее время ППВ (ч)	76,9 $\pm$ 15,0 (n = 7)	91,4 $\pm$ 49,5 (n = 10)	69,0 $\pm$ 63,2 (n = 5)
Потребность в дополнительном кислороде (ч) O <sub>2</sub> $\geq$ 0,60	19,6 $\pm$ 19,9 (n = 8)	17,5 $\pm$ 18,7 (n = 11)	14,1 $\pm$ 19,6 (n = 7)
O <sub>2</sub> $\geq$ 0,30—0,59	135,8 $\pm$ 83,7 (n = 10)	188,4 $\pm$ 76,9* (n = 12)	99,2 $\pm$ 42,7*** (n = 10)
в целом	150,1 $\pm$ 82,3 (n = 11)	204,1 $\pm$ 78,6* (n = 12)	109,1 $\pm$ 49,0*** (n = 10)

\* P < 0,05 по сравнению с группой INDO.

\*\* P < 0,025 по сравнению с группой INDO.

\*\*\* P < 0,01 по сравнению с группой NON-INDO.

Впервые лечение СДР путем введения сурфактанта в трахею было проведено в 1969 г. с использованием аэрозоля синтетического дипальмитоил-лецитина (ДПЛ). Результаты этих первоначальных попыток были незначительными. Открытие важной роли фосфатидил-глицерина в функции сурфактанта привело к возобновлению интереса к применению синтетических сурфактантов для лечения СДР. Эксперименты на животных с использованием смесей ДПЛ и простагландинов и (или) других классов липидов дали положительные результаты, однако использованные препараты оказались менее эффективными, чем естественный сурфактант. Имеется одно сообщение о введении синтетического сурфактанта (смесь ДПЛ и простагландинов) недоношенным детям при рождении, однако полученные при этом результаты неубедительны [167]. Fujiwara и соавт. сообщили об использовании смеси искусственных сурфактантов — синтетических ДПЛ и простагланди-

Рис. 51. Незакрытие артериального протока у ребенка с синдромом дыхательных расстройств.

а — незакрытие протока диагностировано с помощью однократной ретроградной аортографии, выявившей наличие контрастного вещества в легочном артериальном стволе; б — аортограмма того же ребенка после лечения индометацином.

нов — с экстрактом бычьих легких. Этот препарат был введен интратрахеально 10 недоношенным детям с СДР, средний возраст которых составлял 12 ч (от 4 до 33 ч). Однократное введение приводило к улучшению значений  $P_aCO_2$ ,  $P_aO_2$ , рН, систолического давления и рентгенологической картины легких, уменьшалась необходимость в легочной вентиляции и использовании высокой концентрации кислорода. При этом 8 из 10 детей выжили, однако в этом исследовании имеется ряд моментов, вызывающих сомнения. Пожалуй, наиболее тревожным является наличие в препарате 2% чужеродного животного белка, в связи с чем возникает проблема возникновения немедленных и отдаленных иммунологических побочных эффектов. Исследования на животных показывают, что интратрахеальное введение антигена вызывает иммунный ответ с воспалением и что количество антигена, требуемое для такого ответа, меньше, чем количество бычьего протеина, введившегося в дыхательные пути детям.

Использование экзогенного человеческого сурфактанта для лечения СДР является логическим развитием исследования, выполненного ранее в опытах на плодах животных с использованием гомологичного сурфактанта. Человеческий сурфактант может иметь преимущества перед ранее использованными препаратами. Легко доступным источником человеческого сурфактанта служит амниотическая жидкость, собранная при повторных кесаревых сечениях при доношенной беременности.

Замена сурфактанта может стать эффективным методом лечения СДР. Остается решить несколько вопросов: 1) как получить неантигенный сурфактант; 2) когда следует лечить ребенка — при рождении или после развития дыхательной недостаточности; 3) какова оптимальная доза и длительность действия; 4) каков риск капельного введения сурфактанта в трахею в виде суспензии; 5) какие вторичные осложнения лечения сурфактантом могут наблюдаться; 6) влияет ли введение сурфактанта на метаболизм эндогенного сурфактанта [51, 82].

Недавно было показано, что внутривенное введение сильных легочных вазодилататоров (например, толазолина) улучшает оксигенацию у детей с тяжелой гипоксемией, вызванной СДР. Однако эти лекарственные вещества могут вызывать тяжелую системную гипотонию и должны использоваться осторожно.

Благоприятное действие при лечении СДР может оказывать обменное переливание крови. Положительный эффект этой процедуры может быть отнесен за счет улучшения доставки кислорода к тканям и коррекции нарушений свертывающей системы, имеющих обычно у больных новорожденных.

Наилучшим лечением СДР является его предупреждение. Появление фосфолипидов сурфактантного комплекса в амниотической жидкости может быть использовано для определения зрелости легких плода [155]. Созревание легочного сурфактанта можно ускорить посредством пренатального введения кортикостероидов матери.

Аспирация амниотической жидкости является одной из наиболее частых причин дыхательных расстройств у новорожденных детей. Аспирация чистой амниотической жидкости во время родов редко приводит к развитию тяжелой симптоматики и, если неизвестно точно или не предполагается, что аспирированный материал инфицирован, лечение должно быть поддерживающим. Однако, если амниотическая жидкость окрашена меконием в результате перинатальной асфиксии, может наблюдаться серьезное заболевание легких, которое обычно обнаруживается у доношенных детей и требует немедленного терапевтического вмешательства. Целесообразно производить отсасывание содержимого желудка у всех новорожденных детей, покрытых кровью и меконием, чтобы предотвратить в дальнейшем рвоту и аспирацию. Следует также тщательно отсосать содержимое дыхательных путей под прямым визуальным контролем немедленно после рождения во всех случаях, когда амниотическая жидкость окрашена меконием. Это лучше всего делать при промывании трахеи до начала вентиляции с положительным давлением. Следует также обеспечить ребенку оптимальную температуру окружающей среды, достаточное количество кислорода и, по мере надобности, корригировать метаболический ацидоз.

Вспомогательная вентиляция у новорожденных с аспирационным синдромом показана при дыхательной недостаточности. В большинстве случаев аспирации мекония механическая вентиляция может эффективно корригировать гиперкапнию, но гипоксемия при этом может оставаться значительной.

Несоответствие вентиляции и перфузии, обусловленное ателектазом, является основной причиной гипоксемии при этом синдроме. Применение у детей с аспирационным синдромом положительного давления в конце выдоха при спонтанной или механически контролируемой вентиляции может устранить ателектаз путем расширения частично суженных мелких воздухоносных путей и, таким образом, предотвратить развитие заболевания. Оптимальный результат достигается в низком (0—3 см водн. ст.) и среднем (4—7 см водн. ст.) диапазоне положительного давления в конце выдоха. При более высоких уровнях давления может наблюдаться перерастяжение альвеол и нарушение вследствие этого кровообращения вентилируемых сегментов легкого. В этом случае возрастает риск развития пневмоторакса. В связи с этим положительное давление в конце выдоха следует использовать у новорожденных с аспирационным синдромом очень осторожно.

У некоторых детей с массивным перинатальным аспирационным синдромом развивается легочная артериальная гипертензия. Легочная гипертензия вследствие констрикции легочных сосудов в таких случаях приводит к длительному шунтированию справа налево, выраженной гипоксемии и высокой смертности. Лечение должно быть направлено на коррекцию факторов, которые увеличивают сопротивление легочных сосудов, таких, как ацидоз, гипотермия, гипогликемия, шок. В лечении этого синдрома могут так-

же иметь значение сосудорасширяющие средства, действующие на легочные артерии.

Некоторые авторы рекомендуют использовать антибиотики, но их значение остается сомнительным. Также неясно терапевтическое значение стероидов, используемых для подавления воспалительных реакций.

Пневмоторакс является обычным осложнением искусственного дыхания или ППД у детей с аспирацией окрашенной меконием амниотической жидкости. Его лечение может потребовать длительного подводного дренажа.

При шоке почти всегда наблюдается уменьшение сердечного выброса, снижение периферического вазомоторного тонуса или то и другое вместе. Шок может вызывать повреждение клеток, приводящее к нарушению функции органов. В результате ишемии альвеолярного эпителия и отека легких может возникать дыхательная недостаточность. В связи с этим для лечения находящихся в шоковом состоянии новорожденных необходимо проводить тщательное клиническое и лабораторное наблюдение. Диагностировать шок у новорожденных непросто, и поэтому приобретает особое значение необходимость непрерывного наблюдения за артериальным давлением у такого ребенка.

Специфическая терапия шокового состояния направлена на быстрое устранение основной причины. При гиповолемическом шоке важно восстановление объема циркулирующей крови. Поскольку быстрое введение больших количеств жидкости может привести к отеку легких, восстановление объема циркулирующей крови следует производить постепенно. В неотложных случаях можно ввести внутривенно 10—20 мл/кг увеличивающего объем раствора.

При шоке, вызванном асфиксией, единственной необходимой терапевтической мерой является адекватная вентиляция. Вещества, увеличивающие объем плазмы, следует давать осторожно, поскольку может иметь место гипоксемическая сердечная недостаточность, которая только усугубляется при введении жидкости. Сопутствующие гипокальциемию и гипогликемию необходимо корригировать. Лечение септического шока часто оказывается неэффективным, несмотря на энергичное применение антибиотиков. Это наблюдается особенно при инфицировании бета-гемолитическим стрептококком группы В. Для уменьшения проницаемости сосудов предложено использовать стероидные гормоны. При кардиогенном шоке с брадикардией и повышении центрального венозного давления рекомендуется применять дигоксин и изопротеренол или внутривенно допамин. В отдельных случаях при миокардите возможно применение стероидов и искусственного водителя ритма сердца.

Внутричерепное кровоизлияние (особенно кровоизлияние в желудочки мозга) у недоношенных детей почти всегда является осложнением гипоксического или ишемического состояния мозга. Оно служит обычной причиной апноэ и основной причиной смер-

ти в перинатальном периоде в большинстве отделений интенсивной терапии новорожденных. Кровоизлияние необязательно является следствием одной только асфиксии при рождении, но может также отражать нарушение регуляции регуляции оксигенации при заболевании новорожденного, связанном с гипоксией [100]. Введение больших доз (более 1 ммоль/кг) гидрокарбоната натрия, многие манипуляции, связанные с дыхательной терапией, такие, как интубация, загибы трубки, введенной в трахею, избыточное разгибание шеи, а также сосание могут увеличивать внутричерепное давление и вести к кровоизлиянию [211].

При обширных кровоизлияниях внутричерепное давление повышено, что приводит к нарушению кровообращения в мозговых сосудах. Нужно поддерживать артериальное давление на уровне, соответствующем адекватному кровообращению в мозге, но делать это нужно осторожно из-за частого повреждения авторегуляции мозговых сосудов. Кроме того, следует избегать факторов, вызывающих избыточную перфузию мозга (высокое  $PCO_2$ , гипоксия, введение гиперосмолярных растворов или быстрое увеличение объема циркулирующей крови). В острой стадии кровотечения для понижения внутричерепного давления может быть эффективна люмбальная пункция, но эффективность серийных пункций для предупреждения гидроцефалии или повреждения мозга из-за повышенного давления сомнительна [230]. Выраженность отека мозга, который, возможно, является результатом некроза ткани у детей с асфиксией, может быть уменьшена путем устранения избыточной нагрузки жидкостью. Значение стероидных гормонов и гипертонических растворов для лечения отека мозга у новорожденных сомнительно [230], хотя многие неонатологи на основании собственного опыта полагают, что они дают положительный эффект. Однако наиболее современным и наилучшим методом лечения является применение барбитуратов [230] и диуретиков (фуросемид).

В целом ряде случаев, например при атрезии хоан, синдроме Пьера Робена, стенозе трахеи и гортани, может возникнуть обструкция верхних дыхательных путей. Врожденная обструкция верхних дыхательных путей вызывает острую одышку и стридор при вдохе. При этом лечение главным образом хирургическое. При синдроме Пьера Робена для облегчения дыхательных расстройств могут быть полезны укладывание ребенка на живот и дорсальная флексия шеи.

В случае трахеально-пищеводной фистулы, одной или вместе с нарушением проходимости пищевода, всегда существует большой риск рефлюкса кислого содержимого желудка, вызывающего химический пневмонит и дыхательную недостаточность. Поэтому хирургическую коррекцию необходимо провести как можно раньше после постановки диагноза. Положение ребенка в обратной позиции Тренделенбурга и постоянное отсасывание секрета помогают предупредить аспирационную пневмонию.

Неправильное отсасывание содержимого трахеи может явиться

причиной апноэ, брадикардии или тяжелых аритмий у новорожденных. Для предупреждения возникновения во время отсасывания гипоксии следует проводить вентиляцию легких ребенка кислородно-воздушной смесью с  $\text{FiO}_2$  0,6 до и после отсасывания. Во время процедуры необходимо контролировать сердечный ритм с помощью монитора. Все другие обычные процедуры, применяемые при выхаживании больных новорожденных (взятие крови, рентгенография, проведение внутривенных вливаний, сгибание и переразгибание шеи и т. д.), также нередко вызывают значительное падение  $\text{P}_a\text{O}_2$ . Даже спонтанный крик приводит к падению  $\text{P}_a\text{O}_2$ . Поэтому все клинические процедуры нужно проводить строго по показаниям и максимально бережно.

Наличие диафрагмальной грыжи обычно сопровождается тяжелым расстройством дыхания при рождении. Оно требует быстрой диагностики и хирургической коррекции. До начала операции следует удалить содержимое желудка и начать искусственную вентиляцию с низким давлением на вдохе. При этом часто наблюдается высокое сопротивление сосудов легких, приводящее к шунтированию крови справа налево. Рекомендуется использовать средства, вызывающие расширение артерий (например, толазолин), хотя при этом следует учитывать риск возникновения системной гипотонии.

Обструкция дыхательных путей в грудной полости (например, в случаях легочной кисты, долевой эмфиземы и кистообразных пороков развития) — явление у новорожденных редкое и требует в основном хирургического лечения.

Расстройства дыхания часто сопутствуют синдрому повышенной вязкости крови у новорожденных. Основной причиной этого синдрома является полицитемия. Повышенный риск возникновения полицитемии имеется у новорожденных с внутриутробной задержкой роста, отсроченной трансфузией. У детей с полицитемией часто наблюдается цианоз, расстройство дыхания и неврологическая симптоматика. Может иметь место также легочная гипертензия. При лечении повышенной вязкости крови у новорожденных помимо вдыхания кислорода рекомендуется также частичное обменное переливание плазмы.

Введение матери анестезирующих или анальгезирующих средств в избыточном количестве или незадолго до рождения ребенка может вызвать у новорожденного, особенно родившегося преждевременно, состояние угнетения. Эти препараты вызывают у новорожденных нарушения дыхания либо путем прямого воздействия на дыхательный центр плода, либо косвенно — через гипотонию и гипоксию матери. Возможная утрата ларингеальных и трахеальных рефлексов у ребенка под действием этих лекарственных средств также может вести к аспирации. После установления у ребенка адекватной вентиляции для устранения угнетения дыхания ему можно ввести налоксан (0,01 мг/кг внутривенно).

Нерегулярное или периодическое дыхание представляет собой обычное явление у недоношенных детей. Около 30% детей с мас-

сой тела менее 1750 г и почти все дети с массой тела менее 1000 г страдают повторными приступами апноэ. Когда приступы апноэ сочетаются с брадикардией, цианозом и(или) ацидозом, существует вероятность гипоксического повреждения мозга со стойкими неврологическими последствиями. Причиной апноэ может быть незрелость нейронов сама по себе, но апноэ может также возникнуть вследствие большого числа нарушений триггерных рефлексов.

После первого приступа апноэ необходимо провести обследование ребенка для установления этиологии апноэ; причиной могут являться респираторные заболевания, вызывающие гипоксемию, гипотония, инфекция, незакрытие артериального протока, анемия, метаболические нарушения или расстройства центральной нервной системы. Лечение должно быть направлено в первую очередь на устранение основной причины. Если приступы апноэ продолжаются, температуру тела снижают до нижней границы нейтрального диапазона — приблизительно до 36,5 °С. Следует избегать необязательных процедур при уходе за ребенком. Ребенка можно поместить на водяной матрац в положении на животе. Иногда приступы апноэ можно предупредить или уменьшить их частоту путем увеличения содержания кислорода в окружающем воздухе до 25—30%. При этом необходимо контролировать  $P_aO_2$  с помощью чрескожного датчика для избежания токсического действия кислорода. Если приступы апноэ продолжаются или если необходимо частое применение мешка или маски для коррекции дыхания, ребенку дают метилксантины — теofilлин или кофеин. Эти вещества, по-видимому, непосредственно стимулируют дыхательный центр, изменяя чувствительность к  $CO_2$ , но точный механизм их действия неизвестен. Поскольку время полувыведения теofilлина и кофеина велико, в первые несколько недель жизни ребенка следует использовать более низкие их концентрации, чем в дальнейшем, и контролировать их уровень в плазме (табл. 39) [172].

Таблица 39

**Рекомендуемая дозировка метилксантинов при апноэ у новорожденных**

	Начальная доза (мг/кг)	Поддерживающая доза (мг/кг в сутки)
Теofilлин	5—6	3—6
Кофеин	10	2,5

Другим способом лечения является применение назального катетера для проведения ППД при уровне давления 2—4 см вод. ст. с одновременным введением метилксантинов. Если все эти меры безуспешны, необходимо использовать вспомогательную вентиляцию с помощью аппарата искусственного дыхания.

Перед тем как дать больному ребенку добавочный кислород, его следует увлажнить и нагреть. В противном случае высыхает

слизистая оболочка дыхательных путей, увеличивается вязкость секретируемой жидкости и нарушается функция ворсинок эпителия дыхательных путей. При этом увеличивается также неощутимая потеря воды через дыхательные пути.

Дети, перенесшие гипоксию, требуют не только лечения, но и специального ухода. Особое значение при этом придается их питанию. Специальные исследования свидетельствуют о влиянии гипоксии как на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, так и на процессы ассимиляции пищевых продуктов [41]. По этой причине не всегда можно использовать те же принципы вскармливания, которые разработаны для здоровых доношенных детей. Назначение адекватного питания новорожденным с гипоксией основано не только на показателе массы тела, но и на учете клинического состояния ребенка, активности рефлексов сосания и глотания, тяжести дыхательных нарушений, метаболических расстройств и других патологических состояний.

Недоношенные дети составляют значительную часть детей, подвергшихся перинатальной гипоксии. Существует по крайней мере три группы детей, нуждающихся в различной тактике вскармливания: 1) дети с массой тела при рождении более 2000 г. не имеющие дыхательных расстройств и других заболеваний; 2) дети с массой тела при рождении 1500—2000 г, имеющие нарушения дыхания и активный сосательный рефлекс; 3) дети с массой тела при рождении менее 1500 г и дети с нарушениями дыхания и неадекватным сосательным рефлексом.

Первые две группы детей не вызывают никаких особых затруднений. Они получают грудное молоко 7 раз в сутки из бутылочки, и вскоре их можно перевести на грудное вскармливание.

Новорожденные с массой тела при рождении 1500—2000 г в первое кормление получают 5—10 мл 10% глюкозы через 4—6 ч после рождения. Если ребенок усваивает этот объем жидкости, следующие два кормления состоят из 5—15 мл раствора глюкозы, и только после этого начинают вскармливание грудным молоком из бутылочки.

Наибольшие трудности связаны с детьми с очень низкой массой тела при рождении (масса тела менее 1500 г, гистационный возраст менее 32 нед) или с детьми с угнетением сосательного рефлекса в результате гипоксического повреждения центральной нервной системы. Энтеральное питание таких больных проводится через назогастральный катетер. Однако иногда возникает необходимость в дополнительном парентеральном питании. В течение первых 24 ч путем парентеральной инфузии вводят около 25 мл/кг питательной смеси, затем объем постепенно увеличивают на 10—20 мл в день до 120—150 мл в день. По мере увеличения объема энтерального питания со 2—3-го дня жизни объем парентерально вводимых питательных растворов уменьшают.

Грудное молоко вводят через желудочный катетер дробно, небольшими порциями, или постоянно с помощью инфузионного насоса. В последнее десятилетие применяется также метод вскарм-

ливания с помощью катетера, введенного через нос в тощую кишку.

Большинство педиатров отдают предпочтение грудному молоку как лучшей пище и для детей с гипоксией, и для доношенных детей. Хорошо известное положительное влияние грудного молока связано с низкой осмолярностью, специфическим белковым и минеральным составом и наличием ряда иммунологических защитных факторов: секреторного IgA, лимфоцитов, комплемента и т. д.

Потребность в жидкости наиболее точно можно определить, исходя из расхода энергии, а именно: на каждые 100 потраченных калорий необходимо ввести примерно 125 мл жидкости. Однако чаще в повседневной практике используют расчет жидкости на основании массы тела. В первый день следует вводить 25 мл/кг, а затем постепенно увеличивать объем до 150 мл/кг к 10-му дню жизни.

Здоровым доношенным детям, как правило, не требуется парентеральное введение жидкости. Недоношенные же и больные доношенные новорожденные обычно не в состоянии получить необходимое количество жидкости через рот и поэтому нуждаются в проведении инфузионной терапии. Больным детям может потребоваться более обильное введение жидкости из-за повышенных неощутимых потерь воды (лихорадка, одышка). Следует учитывать, что дети, находящиеся на ИВЛ увлажненной газовой смесью, при дыхании не теряют жидкость. У недоношенных детей при перегрузке жидкостью часто раскрывается артериальный проток.

Важно ограничить поступление жидкости при острой почечной недостаточности (ОПН), которая может возникнуть вторично у поворожденных после асфиксии, шока и заболеваний легких, протекающих с тяжелой гипоксией. При ОПН жидкость вводят в объеме, соответствующем диурезу + неощутимые потери воды. Из этого объема следует вычесть объем воды, образующейся эндогенно в ходе метаболизма (9 мл/кг в сутки). Жидкость вводят в виде 10% глюкозы. Калий не назначают. Натрий вводят только тогда, когда имеются его избыточные потери с мочой при отсутствии отеков.

Необходимо обеспечивать потребность новорожденных в электролитах: 2 ммоль/кг Na, 2 ммоль/кг K, 4 ммоль/кг Ca. В течение первых 24 ч жизни калий не вводят. В больших количествах натрий могут нуждаться глубоко недоношенные дети, у которых снижена его реабсорбция в почечных канальцах, а также дети, перенесшие гипоксию, поскольку у них возрастают потери натрия с мочой.

Дети, вскармливаемые грудным молоком или питательными смесями в количествах, достаточных для обеспечения роста, обычно получают адекватное количество всех витаминов, за исключением витамина D. Обычно рекомендуется добавлять витамин D. У недоношенных детей на протяжении первых недель жизни наблюдается недостаточность витамина E, что может привести к гемолитической анемии. Кроме того, витамин E — антиоксидант и может защищать недоношенных детей от токсического действия

кислорода на сетчатку и легкие, поэтому его нужно добавлять в пищу. При парентеральном питании следует использовать препараты, содержащие несколько витаминов.

После рождения температура тела ребенка быстро падает. Охлаждение может привести к метаболическому ацидозу, гипоксемии и гипогликемии. Чтобы предупредить эти состояния, ребенка помещают в среду с нейтральной температурой для уменьшения потребления кислорода и расхода энергии на поддержание температуры тела. Оптимальную температуру тела ребенка лучше всего поддерживать с помощью контролируемой нагревательной аппаратуры.

Новорожденные, особенно дети с низкой массой тела при рождении, склонны к бактериальным инфекциям. Следует принимать все меры для ее профилактики. Слишком широкое использование антибиотиков, особенно в целях профилактики, приводит к формированию внутригоспитальных штаммов, что повышает частоту инфекционных заболеваний в отделениях для новорожденных. Основные антибиотики следует применять только для лечения точно диагностированных инфекционных заболеваний. Использование антибиотиков широкого спектра действия даже для лечения должно быть сведено к минимуму.

Тщательное мытье рук является важной процедурой для устранения перекрестного заражения внутри отделений. Для этого необходимо иметь соответствующие приспособления и антисептические средства. Для эффективной профилактики инфекций требуется также внимательное отношение к одежде и дезинфекции оборудования.

Установлено, что состояние детей, выздоравливающих от респираторных заболеваний, улучшается в положении лежа на животе. В этом положении напряжение кислорода в артериальной крови, динамическая растяжимость легких и дыхательный объем выше, чем в положении лежа на спине. Это обусловлено увеличением амплитуды движений задней части диафрагмы и улучшением вентиляционно-инфузионного отношения в легких. Кроме того, сдавление затылка ребенка при выполнении процедур в положении лежа на спине может увеличивать венозное давление в главных синусах и вести к кровоизлияниям в мозжечок [230].

Новорожденные в состоянии гипоксии должны быть переведены в специальные отделения интенсивной терапии. Транспортировка новорожденных с гипоксией связана со многими факторами риска. Лучше всего перевозить их в специальных транспортных инкубаторах, в которых имеется возможность проведения вспомогательного дыхания и адекватного согревания ребенка. Для предупреждения быстрого охлаждения ребенка можно использовать так называемую улаковку в пакет из алюминиевой фольги. Тщательная подготовка ребенка к перевозке увеличивает безопасность транспортировки. Но даже при наличии специального оборудования для перевозки «транспортировка матерей» предпочтительнее транспортировки новорожденных; поэтому матерей, имеющих фак-

торы риска (см. табл. 36), следует доставлять в клинику с отделением интенсивной терапии новорожденных.

Новорожденные с гипоксией должны находиться под постоянным мониторным наблюдением за дыханием и сердечным ритмом. Для избежания последствий гипоксии или гипероксии также необходимо постоянное мониторное наблюдение за оксигенацией ребенка. Это лучше всего достигается с помощью чрескожного определения  $P_aO_2$ . Наблюдение за кислотно-щелочным состоянием производят путем повторного взятия проб артериальной или капиллярной крови, за напряжением углекислого газа — с помощью чрескожного определения  $P_aCO_2$ . Артериальное давление регистрируют непосредственно через катетеры, введенные в артерии. Достаточно простым неинвазивным способом контроля артериального давления является также доплеровский метод. На протяжении первых дней жизни у детей с гипоксией нужно регулярно проводить метаболический контроль (определение содержания в крови глюкозы, кальция).

## 16. Динамика клинических симптомов повреждения нервной системы у детей, перенесших гипоксию в перинатальном периоде

М. Доннер, К. Михельсон,  
Л. Г. Афонина, Н. А. Морозова,  
Е. П. Бомбардинова

Клиническая симптоматика гипоксических повреждений мозга может меняться; некоторые симптомы в течение жизни ребенка исчезают, а другие появляются. В острый период нельзя решить, будет ли ребенок в дальнейшем практически здоровым или у него останутся какие-либо последствия. Могут пройти долгие месяцы или даже годы до появления финальной клинической симптоматики.

Характер осложнений значительно меняется в процессе развития ребенка. Так, например, конечная локализация спастического пареза или даже тип церебрального паралича могут быть другими, нежели те, на которые указывали симптомы первого года жизни. Атетоз обычно не удается наблюдать в первый год или годы жизни, а гипотония может быть основным симптомом. Симптомы церебрального паралича могут даже исчезнуть (например, транзиторная дистония), хотя у многих из таких детей в дальнейшем могут наблюдаться легкие неврологические синдромы [149]. Эпилепсия, вызванная перинатальной гипоксией, клинически проявляется только после 2-летнего возраста, когда формируется рубцовая ткань и т. д. Клиническая симптоматика развивается и меняется в соответствии с развитием и созреванием ЦНС.

Динамические наблюдения детей «группы риска», по данным Института акушерства г. Хельсинки, показывают, что в острый и подострый период ранней гипоксии центральной нервной системы у ребенка наблюдаются разнообразные клинические симптомы. Симптоматика последствий гипоксии значительно меняется по мере роста ребенка, что находится в соответствии с развитием и созреванием центральной нервной системы. Последствия гипоксии можно сгруппировать следующим образом: 1) церебральный паралич (ЦП), т. е. последствия повреждения двигательных центров и трактов; 2) отставание в умственном развитии; 3) гидроцефалия; 4) эпилепсия; 5) синдромы «минимальной дисфункции мозга», или нарушения обучения, трудности восприятия, расстройства двигательной координации, концентрации и т. п.; 6) нарушение речи:

7) сенсорно-невральные нарушения слуха; 8) офтальмологические состояния, такие как атрофия зрительного нерва, косоглазие и т. д., и, опосредованно, ретролентарная фиброплазия и т. п.

С целью определения частоты и в особенности тяжести клинических симптомов повреждения нервной системы проводилось наблюдение за детьми, родившимися в 1972 г. и перенесшими гипоксию при рождении или в течение первых дней жизни. Данная работа является частью исследований, посвященных выявлению новорожденных группы высокого риска, родившихся в 1971—1974 гг. в Институте акушерства г. Хельсинки. Другими факторами риска, кроме гипоксии, были низкая масса тела при рождении, гипербилирубинемия, гипогликемия, диабет у матери и неврологические симптомы у новорожденного. В данном стационаре ежегодно рождается 5—6 тыс. детей, и примерно 5% из них принадлежат к группам риска [161].

Диагноз гипоксии ставился только в тех случаях, когда оценка по шкале Апгар у ребенка составляла 6 баллов и меньше на 5-й минуте после рождения. Дети, нуждавшиеся в искусственной вентиляции легких вследствие респираторного дистресс-синдрома, аспирации, кровоизлияния в легкие или пневмонии, также были включены в группу новорожденных с гипоксией.

Из 5795 детей, родившихся живыми в 1972 г., наблюдение велось за 104. Низкие оценки по шкале Апгар были у 89 из них. Выжившие дети были направлены в детские центры. В исследовании применялись специальные карты со специфическими вопросами для каждой возрастной группы для выявления задержки моторного или психического развития, умеренного или тяжелого нарушения зрения или слуха. В возрасте 5 лет каждый из этих детей подвергался углубленному обследованию в педиатрической клинике Хельсинского университета (табл. 40).

Т а б л и ц а 40

Программа обследования детей в 5-летнем возрасте

---

Аудиометрия

Тесты речи и артикуляция

Иллинойсовский тест психо-лингвистических способностей

Тесты глазодвигательной способности

Опрос (развитие, наследственность, медицинские и психологические данные)

Неврологический скрининг-тест Бакса — Уитмора, включающий проверку:

тонкой моторной способности,  
общей моторной способности,  
координации и равновесия,  
признаков повреждения верхних мотонейронов,  
наличия дискинезии,  
нарушений зрения,  
косоглазия,  
нарушений речи и слуха,  
визуально-моторного восприятия,  
способности к имитации жестов,  
концентрации внимания и поведения.

---

Программа исследования включала обследование неврологического и психологического статуса, речи, слуха и зрения, а также опрос и целенаправленное анкетирование относительно здоровья ребенка и его успехов в школе. Учитывались также наследственные и социальные факторы. Обследование осуществлялось педиатрами, психологами, логопедами и медицинскими сестрами педиатрического профиля.

Контрольную группу составили дети, родившиеся в той же клинике и не имевшие факторов риска, а также группа случайно отобранных детей из школ и детских садов.

В первые 7 дней жизни умер 21 ребенок и один — на второй неделе (неонатальная смертность составила 21,1%). Основными причинами смерти были незрелость (масса тела при рождении ниже 1500 г у 10 детей и менее 1000 г у 6 из них), внутрочерепное кровоизлияние и ателектазы легких. У 2 детей были пороки развития. Позже, в первые 3 года жизни, умерло еще 3 ребенка. У одного из них была гидроцефалия, у другого — тяжелая спастическая тетраплегия с отставанием умственного развития; у третьего причину смерти установить не удалось. Общая смертность составила 24%.

С практической точки зрения последствия повреждения ЦНС у детей, перенесших гипоксию, удобно подразделить не только в соответствии с симптоматикой, но также и по тяжести. Задержка умственного развития, церебральный паралич, гидроцефалия, эпилепсия и ретролентарная фиброплазия выделяются обычно в группу серьезных последствий. С другой стороны, сенсорно-невральные нарушения слуха, расстройства речи и синдром минимальной дисфункции мозга включаются в группу легких последствий.

В то же время синдром минимальной дисфункции мозга может явиться более тяжелым последствием для конкретного больного, чем, скажем, эпилепсия, которая в настоящее время стала поддаваться лечению. Однако для больших групп детей это деление можно считать оправданным.

Из 104 детей группы высокого риска в неонатальном периоде умерло 22 ребенка. Из оставшихся в живых 82 детей у 9 (11%) отмечались тяжелые нарушения центральной нервной системы, причем у 8 из них наблюдалось отставание в умственном развитии (у 5 — значительное). Спастической диплегией страдал 1 ребенок, у 3 был диагностирован детский церебральный паралич и замедление умственного развития. У 3 детей отмечена гидроцефалия, у 1 — судороги в раннем детстве, у 1 — ослабление зрения в связи с ретролентарной фиброплазией. У этого ребенка было умеренное нарушение слуха, а также небольшое отставание в умственном развитии (табл. 41).

У 4 из 9 детей с тяжелыми последствиями поражения центральной нервной системы причиной были пренатальные факторы: у 2 имело место нарушение внутриутробного развития, у 2 — синдром врожденной краснухи.

Таблица 41

Тяжелые остаточные явления у детей после гипоксии при рождении и искусственной вентиляции в первые дни жизни

Характер повреждений	Факторы риска		
	гипоксия	искусственная вентиляция	оба фактора
Задержка умственного развития	0	1	1
Церебральный паралич	3	1	0
Гидроцефалия	2	0	0
Судороги в раннем детстве	1	0	0
Ретролентарная фиброплазия	0	0	0
Всего . . .	6	2	1

У 3 детей тяжелая гипоксия и у одного — пневмония, требующая искусственной вентиляции легких, усугубили тяжесть поражения мозга. Двое других детей имели сочетанные факторы риска: гипоксия и гипогликемия у одного ребенка с ретролентарной фиброплазией, родившегося с малой массой тела (1600 г) и гипоксия и пневмония у другого ребенка, сочетавшиеся с искусственной вентиляцией. Трое детей с тяжелыми поражениями мозга умерли, не достигнув трехлетнего возраста.

Из 79 выживших детей 57 были обследованы в возрасте 5 лет. Около половины из них (27 из 57) имели легкие последствия перенесенной гипоксии. При этом у 2 из них отмечалось умеренное повреждение слухового нерва, у 1 — атипичные фебрильные судороги, причиной которых могла быть как наследственная предрасположенность, так и органическое поражение гипоксического характера. У большинства этих детей (24 из 27) отмечались неврологические симптомы, такие как нарушение координации движений или признаки повреждения моторных нейронов, дискинезии и косоглазие, т. е. проявления синдрома минимальной дисфункции мозга. Из этих 24 детей у 21 было нарушение концентрации внимания, у 15 — расстройство речи, у 4 — косоглазие, у 2 — умеренное снижение слуха.

У всех 24 детей наблюдались по крайней мере три из следующих нарушений: неврологической функции, речи, восприятия, концентрации внимания, слуха (сенсорно-неврального), глазодвигательного нерва. Таким образом, у них имеются критерии для постановки диагноза минимальной дисфункции мозга. У других 24 детей, состояние которых было расценено как нормальное, были

нарушения в одной или двух из этих сфер. Эти минимальные повреждения были обнаружены с одинаковой частотой и в группе детей с искусственной вентиляцией, и в группе с гипоксией.

Если сравнить частоту последствий поражения центральной нервной системы у обследованной группы детей с соответствующими показателями в популяции в целом, то становится очевидным, что перспективы у них значительно хуже.

Так, смертность детей на 1-й неделе среди всех, рожденных в Институте акушерства в 1972 г., составила 0,6%, тогда как среди обследованных 24,1%. Тяжелые последствия встречались у 1,5—3% всех детей и у 11% выживших в неонатальном периоде из группы риска. Минимальная дисфункция мозга диагностирована у 1—3% младших школьников в общей популяции и у 42% детей группы риска в 5-летнем возрасте, хотя следует признать, что у детей данного возраста представляет больше трудности провести границу между нормой и патологией.

Если ребенку не удается выполнить пункты теста Бакса и Уитмора, им присписываются отрицательные баллы. Получившие больше баллов выполняют тесты хуже, чем те, у кого баллов меньше. Общие баллы составили в среднем 20,44—14,9 для детей с гипоксией и  $23 \pm 15,0$  в группе детей с искусственной вентиляцией: в контрольной группе это число составило 12,9.

Тем не менее следует помнить, что причиной повреждения мозга является не только гипоксия. Недоношенные дети, дети с нарушением питания (родившиеся с низкой для своего возраста массой тела) и с аномалиями развития более чувствительны к гипоксии, чем другие новорожденные.

Советскими авторами были проведены исследования особенностей последствий гипоксических повреждений мозга у доношенных детей на первом году жизни. С этой целью в условиях поликлиники в течение 1980—1982 гг. на протяжении первого года жизни (в возрасте 1, 3, 6, 9 и 12 мес) были взяты под наблюдение 84 доношенных ребенка. Все дети перенесли перинатальную энцефалопатию, в основном гипоксического генеза. В течение первых  $1\frac{1}{2}$ —2 мес жизни 45 из них находились на лечении в специализированном неврологическом стационаре в связи с перинатальными повреждениями мозга преимущественно тяжелой степени (у 39 из 45).

Анализ результатов этих исследований показал, что характер остаточных явлений перинатальной энцефалопатии у детей первого года жизни определяется не только тяжестью неврологической симптоматики в периоде новорожденности, но и длительностью воздействия кислородного голодания на плод и ребенка в антенатальном периоде. Так, из 15 детей, перенесших легкую степень перинатальной энцефалопатии, обусловленной преимущественно патологией интранатального периода, только у 4 имел место нерезко выраженный синдром нервно-рефлекторной гипервозбудимости в виде мелкоамплитудного тремора рук и подбородка, спонтанного симптома Моро, умеренного повышения спонтанной

двигательной активности, оживления врожденных и сухожильных рефлексов. Интересно, что описанная симптоматика выявлялась в основном у детей первых 3 мес жизни на фоне непостоянных признаков ликворной гипертензии. В последующие периоды 1-го года жизни у детей, перенесших легкую степень перинатальной энцефалопатии, при хорошо выраженном познавательном интересе к окружающему только сильные эмоции сопровождались, как правило, диффузными двигательными реакциями, страхом при общении с незнакомыми людьми и активным протестом.

Наблюдения за 30 детьми, перенесшими перинатальную энцефалопатию средней тяжести, показали, что практически здоровыми оставались лишь 10 из них. У 20 имели место резидуальные изменения со стороны центральной нервной системы, по поводу которых 6 детей находились на стационарном лечении. Ведущими симптомами у них была гипервозбудимость на фоне ликворной гипертензии, что сопровождалось умеренным расхождением стреловидного и венечного швов, увеличением окружности головы больше нормы, гипертензией, симптомом Грефе, нистагмом, умеренной мышечной гипертонией. У 2 детей на протяжении первых 2—3 мес жизни отмечались судороги и виде клонических подергиваний мимической мускулатуры и мышц конечностей, которые легко купировались с помощью средств, снижающих внутричерепную гипертензию. В дальнейшем у детей, леченных в специализированном стационаре, полной нормализации неврологического статуса не отмечалось. Сохранялся симптом Грефе, непостоянное косоглазие, высокие сухожильные рефлексы, мышечная гипертония или дистония, усиливающаяся при возбуждении и на фоне интеркуррентных заболеваний. Анализ анамнестических данных свидетельствует о том, что эта группа детей подверглась воздействию сочетанной (хронической и острой) гипоксии в связи с осложненным течением беременности и родов у их матерей.

У детей с перинатальной энцефалопатией среднетяжелой степени, возникшей вследствие влияния острой гипоксии, на протяжении первого года жизни ведущим был синдром нервнорефлекторной гипервозбудимости, однако в отличие от больных с перинатальной энцефалопатией легкой степени у этой группы детей синдром гипервозбудимости был стойким на протяжении всего первого года жизни, нередко на фоне внутричерепной гипертензии, требующей медикаментозного лечения. Изменения мышечного тонуса, как правило, характеризовались гипертонией, но у части больных имела место мышечная дистония. Характерными для этих детей были эмоциональная лабильность, поверхностный сон, трудность при засыпании. Психомоторное развитие таких детей страдало мало. Дети вовремя начинали сидеть, ходить, произносить отдельные слоги.

Наиболее выраженные остаточные явления на первом году жизни выявлены у 39 детей, перенесших тяжелую форму перинатальной энцефалопатии. Из этих 39 детей острую гипоксию перенесли 18 и сочетанную (хроническую и острую) 21 ребенок.

Все дети находились на лечении в специализированном стационаре на протяжении первых 1½—2 мес жизни. В этот период у 17 из них отмечалась клиника гипервозбудимости, причем у некоторых на фоне остро развившегося (в течение 3—5 дней) гипертензионно-гидроцефального синдрома. Характерными были болезненный, стонущий крик, двигательное беспокойство, диффузный тремор подбородка и конечностей, нистагм, симптом Грефе, мышечная гипертония или дистония (у 12). У 11 детей преобладали симптомы угнетения центральной нервной системы, сопровождающиеся мышечной гипотонией (у 10). У 3 детей имел место псевдобульбарный синдром, у 8 — кратковременные клонические судороги с фокальным компонентом.

В дальнейшем практически здоровыми оставались лишь 5 из 39 детей. У остальных отмечались остаточные явления — от функциональных (нервнорефлекторная гипервозбудимость) до органических в виде синдромов минимальной дисфункции мозга, двигательных расстройств, судорог и детского церебрального паралича.

Органические поражения центральной нервной системы чаще имели место у детей с тяжелыми перинатальными повреждениями мозга вследствие воздействия хронического кислородного голодания в сочетании с асфиксией при рождении. Как правило, у детей отмечались вегетовисцеральные дисфункции, сопровождавшиеся нарушением функции желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой деятельности, дыхания, терморегуляции. Эти изменения сопровождались нарушением сна, эмоциональной лабильностью, склонностью к реакциям страха. Синдром минимальной дисфункции мозга у детей первого года жизни характеризовался нарушением мышечного тонуса, чаще в виде дистонии, непроизвольными движениями в виде тремора, гиперкинезов, отставанием в развитии тонких дифференцированных движений пальцев рук. Указанные симптомы, как правило, сочетались с нарушением черепно-мозговой иннервации, беспокойством, вегетовисцеральными дисфункциями.

Синдром двигательных расстройств у детей первого года жизни проявлялся изменением мышечного тонуса в виде гипотонии, дистонии, реже гипертонии. Наиболее отчетливо изменения мышечного тонуса проявлялись в первые 3 мес жизни. Важно отметить, что у некоторых детей мышечная гипотония сменялась гипертонией мышц. У детей, подвергшихся длительной гипоксии, чаще выявлялась гипотония мышц, которая варьировала от легкого снижения сопротивления пассивным движением до атонии, в основном в первые 6 мес жизни. У детей с мышечной гипотонией отмечалось запаздывание рефлекторного развития, выявившееся во втором полугодии жизни. Такие дети позже начинали сидеть, ходить. У детей с гипертонией повышение тонуса превалировало в приводящих мышцах бедер, сгибательных и разгибательных группах мышц. При повышении мышечного тонуса в руках у детей отмечались нарушения хватательной способности. Соответственно этому запаздывали реакции равновесия в положении на животе,

сидя и стоя. Повышение мышечного тонуса в ногах затрудняло опорную реакцию, характерным был упор на пальцы.

У 2 из 39 детей, перенесших тяжелую перинатальную энцефалопатию, к концу первого года жизни сформировался синдром детского церебрального паралича. Оба ребенка родились у матерей с сердечно-сосудистой патологией, у которых было осложнено течение беременности и родов. Следует отметить, что в первые 2 мес жизни у этих детей имела место выраженная гипотония мышц верхних и нижних конечностей, сменившаяся к 3—4-му месяцу дистонией, а затем гипертонией, преимущественно разгибателей. У больных отмечался отчетливый асимметричный шейнотонический рефлекс, что приводило к нарушению равновесия в положении сидя. Задержка формирования статических и локомоторных функций сочеталась у этих больных с задержкой психического развития.

Таким образом, у детей, перенесших перинатальную гипоксию, на первом году жизни отмечались остаточные явления, степень тяжести которых зависела от длительности и выраженности влияния кислородного голодания на плод и новорожденного ребенка.

Многочисленные наблюдения свидетельствуют о широкой вариабельности клинических проявлений последствий родовой травмы и гипоксии. Одним из них является гипертензионно-гидроцефальный синдром, частота которого, по мнению многих авторов, в последние годы имеет тенденцию к увеличению [38, 150, 191, 237].

Исходы гипертензионно-гидроцефального синдрома у детей различны. Под влиянием проводимого лечения может произойти компенсация или, напротив, формирование стойкой гипертонии той или иной степени тяжести [103].

В одном из исследований, проведенном сотрудниками Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР, в котором в течение 3—5 лет наблюдались 56 детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, были выявлены различные исходы этого состояния. Дети первично осматривались в поликлинике НИИ педиатрии АМН СССР в возрасте 2½—6 мес. В последующем их осматривали до 6-месячного возраста ежемесячно, далее — один раз в полгода и только после стойкой стабилизации заболевания — один раз в год. В качестве дополнительных методов обследования проводились осмотр глазного дна, диафаноскопия, ЭХО-ЭЭГ и ЭЭГ. У отдельных больных была сделана рентгенография черепа. Большое значение при постановке диагноза придавали анамнезу.

У подавляющего большинства матерей исследуемых детей (49) роды были первыми, у 3 женщин — вторыми, у 4 — третьими. У 20 матерей отмечались явления вегетососудистой дистонии (по гипо- или гипертоническому типу), у 18 имелись хронические очаги воспаления (хронический тонзиллит, холецистит, аднексит). Обострения заболеваний у этих женщин в период беременности не отмечено. Две женщины в течение последних 4—6 лет лечились от бесплодия. Следует отметить, что в 8 наблюдениях имелись указания на большеголовость в семье со стороны отца.

Беременность практически у всех женщин протекала с явлениями токсикоза разной степени выраженности, нефропатии, анемии. У 11 женщин роды наступили преждевременно при сроке 28—32 нед; причиной послужили стрессовые ситуации у 7 и поднятие тяжести у 2 женщин. У всех 11 женщин беременность протекала тяжело. Родоразрешение у 3 было произведено путем кесарева сечения. В 7 случаях беременность была перенесена на 2—3 нед. В связи с патологическим течением родов применялись медикаментозная стимуляция, ручное пособие (3), наложение вакуум-экстрактора (2). В связи с выраженной слабостью родовой деятельности в 12 случаях использовалось ручное пособие, в 5 — наложение вакуум-экстрактора, в 7 — наложение выходных щипцов. Лишь у 4 женщин не было выявлено какой-либо значительной патологии в течении беременности и родов. Именно в этих семьях отмечалась большеголовость по линии отца.

Возраст наблюдаемых детей был от 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> до 6 мес. Согласно представленным выпискам из истории болезни, у 43 больных имелись четкие указания на перенесенное кислородное голодание мозга (гипоксия, асфиксия). У 23 детей была зафиксирована асфиксия при рождении, у 11 — начавшаяся асфиксия плода, что послужило причиной применения того или иного вида родовспоможения (кесарево сечение, наложение щипцов или вакуум-экстрактора). У 5 новорожденных из этих 11 наблюдалось одно- (3) и двукратное (2) обвитие пуповиной. У 9 новорожденных отмечался слабый, тихий крик, синюшность кожных покровов, что являлось косвенным указанием на перенесенную гипоксию.

При осмотре детей в поликлинике Института педиатрии они были разделены по степени тяжести проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома на 3 группы.

В первую группу были выделены 9 детей, у которых уже при первичном осмотре был поставлен диагноз врожденной активной гидроцефалии и даны рекомендации по хирургической коррекции. В клинической картине у этих больных с первого месяца жизни отмечался патологический рост головы, превышающий возрастные нормы на 3—5 см в месяц, значительное увеличение размеров родничков, расхождение межкостных швов. С первых месяцев жизни у них выявлено симметричное повышение мышечного тонуса в группе сгибателей нижних конечностей и особенно в приводящих мышцах бедер. Отмечалась довольно характерная глазная симптоматика: стойко выраженный симптом «заходящего солнца», у 7 — горизонтальный, мелкоамблиопический нистагм. Изменений глазного дна выявлено не было ни у одного ребенка. При диафаноскопии у всех больных наблюдали значительное свечение в лобной области, у 3 — умеренное просвечивание также в затылочной области, что свидетельствовало о выраженных атрофических процессах в ткани мозга и значительном истончении стенки больших полушарий. У матерей этой группы детей отмечена тяжелая патология беременности и родов. Все дети родились в асфиксии. Проведенная этим больным в течение 1 мес массивная дегидратационная тера-

пия не имела эффекта: продолжался патологический рост головы, нарастала неврологическая симптоматика. Этим больным было рекомендовано хирургическое лечение, способное предотвратить возникновение стойких необратимых изменений в мозге и в первую очередь нарастание атрофических процессов.

Во вторую группу мы выделили детей (17) с гипертензионно-гидроцефальным синдромом легкой степени. У всех этих детей в первый месяц жизни после выписки из родильного дома отмечалась беспокойство, возбуждение, запрокидывание головы, тремор подбородка, рук, трудности при вскармливании (частые срыгивания, слабый акт сосания, плохая прибавка массы тела). При первичном осмотре в поликлинике (возраст от 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> до 5 мес) у всех детей окружность головы превышала возрастную норму на 1—1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> см, большой родничок был периодически напряжен, несколько увеличен в размере; отмечалось умеренно выраженное полнокровие подкожных вен головы. Расхождения межкостных швов у этих детей выявлено не было. Почти у всех детей (14) отмечено повышение мышечного тонуса, особенно в группе сибателей рук и ног и приводящих мышц бедер, что затрудняло их полное разведение: повышение сухожильных рефлексов наблюдалось с несколько меньшей частотой. Довольно постоянно обнаруживалась задержка редукции симптома Моро; у ряда больных (12) было отмечено его повышение. Глазная симптоматика у детей этой группы носила непостоянный характер. Периодически у одного и того же ребенка можно было отметить симптом «заходящего солнца», горизонтальный нистагм, косоглазие. Изменений глазного дна выявлено не было. При диафаноскопии не удалось установить каких-либо значительных изменений. У 7 детей отмечалось очень легкое просвечивание в области лба. При ЭХО-ЭЭГ выявлены расширение желудочковой системы, в основном боковых желудочков (14—16 мм), и признаки повышения внутричерепного давления в виде усиления пульсации до 60—70%. На ЭЭГ в основном регистрировался вариант нормы и только у 4 больных отмечена умеренная гиперсинхронизация, обусловленная внутричерепной гипертензией. Рентгенография черепа, выполненная 8 детям этой группы, существенной дополнительной информации не дала.

Беременность у матерей данной группы детей протекала без существенной патологии. Четких указаний на перенесенную асфиксию у больных не было; отмечались лишь синюшность кожных покровов, слабый крик после рождения, нарушение со стороны дыхания в первые 3 дня жизни.

Всем больным сразу после обследования была назначена дегидратационная терапия. Был использован диакарб в максимальных возрастных дозировках (80 мг на 1 кг массы тела) в сочетании с панангином и бикарбонатом натрия. Лечение проводилось длительно. Так, с кратковременными перерывами (не более 3 мес) дети принимали диакарб в течение 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—2 лет. В качестве дополнительных методов лечения при необходимости были использованы препараты, улучшающие кровообращение мозга и направленные на

стимуляцию центральной нервной системы. В течение этого времени дети данной группы неоднократно обследовались в поликлинике Института педиатрии с использованием дополнительных методов (осмотр глазного дна, ЭХО-ЭЭГ, ЭЭГ). Результатом лечения была стойкая стабилизация гипертензионно-гидроцефального синдрома. Наблюдение за этой группой детей в течение 3 лет показало, что они не имеют значительных отклонений от нормы при периодическом получении легкой седативной терапии (успокаивающие травы).

Наибольшую группу (30) составили дети со среднетяжелыми проявлениями гипертензионно-гидроцефального синдрома. Возраст детей был от 1 до 6 мес. При осмотре у всех больных отмечались увеличенные размеры головы; рост ее превышал возрастные нормы на  $1\frac{1}{2}$ —3 см в месяц. Особенно быстрое увеличение размеров головы отмечено у детей в 2—3-м месяце жизни. У всех больных имелось увеличение большого, а у 4 также малого родничков, расхождение межкостных швов, значительное усиление рисунка подкожных вен. Отмечалась заметная задержка психомоторного развития: формирование двигательных навыков у них запаздывало на 3—4 мес, более поздно развивался комплекс оживления. Наблюдалось стойкое и более длительное по сравнению с большими предыдущей группы повышение мышечного тонуса. У 5 детей была выявлена четкая очаговая симптоматика в виде геми- или монопареза, у всех больных стойко держался симптом «заходящего солнца», у 17 — горизонтальный мелкоамашистый нистагм, у 6 детей — сходящееся косоглазие. На первом году жизни в глазном дне у этих больных изменений выявлено не было. При диафаноскопии отмечено небольшое свечение в области лба, исчезавшее на фоне лечения к 10—12-му месяцу жизни. При ЭХО-ЭЭГ у всех больных выявлен гипертензионно-гидроцефальный синдром: усиление ЭХО-пульсаций до 70—80% или снижение их до 10%, расширение желудочковой системы (III желудочка до 10—12 мм и боковых желудочков до 18—22 мм). При ЭЭГ, кроме выраженной гиперсинхронизации, у 14 больных выявлена повышенная судорожная готовность. В клинической картине ни у одного из этих больных типичных судорожных приступов не было. Отмечались лишь повышенная возбудимость, нарушение сна, лабильность эмоциональной сферы. В анамнезе у всех матерей этой группы детей выявлены патологические состояния: отягощенная беременность, патологические роды. В 21 случае ребенок перенес гипоксию и асфиксию. У 11 больных после рождения зарегистрировано нарушение мозгового кровообращения.

Все дети в течение  $2\frac{1}{2}$ —3 лет получали дегидратационную терапию: диакарб, микстуру с магниевой, мочегонные травы. Интересно отметить, что столь длительное применение диакарба, с учетом восполнения выводимых из организма больных солей калия и натрия, практически не давало побочных явлений. Лишь у 3 детей на фоне его использования отмечались одышка, диспепсические расстройства, снижение аппетита. Но даже у этих больных

препарат не был отменен, а была лишь снижена его доза. Кроме дегидратационной терапии, таким больным назначали массаж, физиолечение, медикаментозные средства, оказывающие стимулирующее влияние на ЦНС. О положительном эффекте проводимой терапии судили по следующим критериям: нормализация роста головы ребенка не только на первом году жизни, но и в более поздние сроки (2, 3, 4 года). Большое значение придавалось положительным сдвигам на ЭХО-ЭЭГ и ЭЭГ. Так, уже после 6-месячного курса дегидратационной терапии у 9 больных при повторном исследовании ЭХО-ЭЭГ было выявлено уменьшение размеров III желудочка. Через 2 года после лечения подобные сдвиги были обнаружены еще у 22 больных.

Эти наблюдения свидетельствуют о том, что перенесенная гипоксия способствует формированию гипертензионно-гидроцефального синдрома. Очевидна необходимость длительного диспансерного наблюдения за этими больными и проведение им дегидратационной терапии даже при гипертензионно-гидроцефальном синдроме легкой степени.

Дети, родившиеся преждевременно, значительно чаще, чем доношенные, подвергаются воздействию гипоксии; кроме того, гипоксическая энцефалопатия у них протекает в более тяжелой форме и дает больший процент инвалидизации. Так, по данным литературы, от 2 до 50% недоношенных детей, перенесших гипоксические состояния, имеют моторные нарушения, от 2 до 49% — умственную отсталость различной степени выраженности, от 8 до 60% — дефекты поведения и невротические реакции [47, 76].

Такой большой диапазон частоты патологии обусловлен различиями в контингентах детей (по степени недоношенности, степени тяжести перинатальной энцефалопатии, возрасту в момент обследования и т. п.), а также в методиках их обследования.

В 1973—1976 гг. в поликлинике НИИ педиатрии АМН СССР наблюдалось 183 недоношенных ребенка от момента рождения до 3-летнего возраста. Нервно-психическая патология была обнаружена у 65 из них (35,5%), у 23 отмечались признаки органического поражения нервной системы с клинической картиной детского церебрального паралича различной степени тяжести, у 32 — «функциональные» нарушения (невротические реакции), у 10 — негрубые остаточные признаки органического поражения (чаще всего сходящиеся косоглазие или легкая асимметрия носогубных складок, мышечного тонуса и сухожильных рефлексов).

На протяжении 3 лет жизни осуществлялось наблюдение за нервно-психическим развитием этих детей. Развитие 23 детей, имевших к 3-летнему возрасту четкую клиническую картину детского церебрального паралича, характеризовалось выраженной задержкой становления основных психомоторных навыков и реакций, причем степень этой задержки во времени не коррелировала со степенью недоношенности. Отмечены также качественные особенности психомоторных реакций — их невыразительность, однообразие. Темпы раннего развития недоношенных, имевших функ-

циовальные нарушения, не отличались от таковых у здоровых недоношенных детей; особенностями их развития явились двигательная расторможенность и эмоционально-волевая лабильность.

Был проведен корреляционный анализ связи между различными «факторами риска» перинатального периода и наличием отдаленных нервно-психических нарушений. При этом удалось выявить достоверные связи между степенью гипоксии при рождении (3 градации по шкале Апгар — 7 баллов и выше, 5—6 баллов, 4 балла и ниже) и высоким риском грубой органической патологии нервной системы. Так, из 23 детей с детским церебральным параличом 10 имели оценку по шкале Апгар 4 балла и ниже, 12 детей 5—6 баллов и только у 1 было 7 баллов. Методом дисперсионного анализа был определен достаточно высокий показатель силы влияния ( $\eta^2$ ) гипоксии на возникновение органической патологии нервной системы — 0,22. При использовании этого метода у недоношенного ребенка в периоде новорожденности установлено преобладание выраженного судорожного синдрома ( $\eta^2=0,23$ ), устойчивой локальной неврологической симптоматики ( $\eta^2=0,35$ ) и устойчивого синдрома общего угнетения ( $\eta^2=0,14$ ).

При оценке с помощью дисперсионного анализа роль степени гипоксии в происхождении невротических реакций у недоношенных детей достоверно не установлена; отмечена связь этих реакций с синдромом повышенной возбудимости в периоде новорожденности ( $\eta^2=0,15$ ) и с дефектами воспитания по типу «кумир семьи» ( $\eta^2=0,28$ ).

У 27 детей из 183 (15%), наблюдавшихся в НИИ психиатрии АМН СССР в периоде новорожденности, была диагностирована легкая форма гипоксической энцефалопатии. На протяжении первых 3—4 мес жизни практически у всех этих детей патологические симптомы исчезли и далее их состояние оценивалось как нормальное. Однако при проведении факторного статистического анализа у детей этой группы обнаружены слабые, но достоверные связи между гипоксической энцефалопатией легкой степени и незначительной задержкой становления моторных навыков (в сравнении с нормами для здоровых недоношенных). Наиболее значимыми эти связи были у годовалых детей, а для моторики рук — у 3-летних (показатель силы влияния  $\eta^2=0,15—0,2$ ). Таким образом, при отсутствии явной неврологической патологии удалось обнаружить влияние перинатальной гипоксии на отдаленное развитие недоношенных детей.

После определения ведущих «факторов риска» для недоношенных детей методом факторного анализа был разработан способ прогнозирования риска грубой органической патологии у них. Для этого был использован метод нормированных интенсивных показателей [36]. Были определены прогностические оценки для каждого из 23 детей, имевших грубую органическую патологию, и для 23 здоровых недоношенных детей с той же массой тела при рождении в качестве контроля. У больных детей оценка в месячном

возрасте составила 134,2—140,8 условных единиц, у здоровых — 40,2—73,3.

Для оценки достоверности и надежности прогноза было обследовано 20 детей 1968—1971 гг. рождения. Вначале путем выкопировки данных из историй болезни недоношенных (взятых в архиве подряд, для исключения преднамеренности отбора) была подсчитана прогностическая оценка для каждого из 20 детей по факторам риска в анамнезе и состоянию ребенка в первый месяц жизни. После сравнения этих оценок с указанными выше каждый ребенок заочно был отнесен к здоровым или больным. После этого детей приглашали на контрольный осмотр в поликлинику. Совпадение заочной оценки с реальным состоянием здоровья (наличие либо отсутствие грубой органической неврологической патологии) отмечено у 12 из 20 детей. Из 8 детей, у которых прогноз не совпал с реальностью, 2 были ошибочно отнесены в группу здоровых, 6 — ошибочно отнесены к больным. В качестве примера совпадения прогноза с реальным состоянием ребенка приводим следующую историю болезни.

Юра И., 1968 г. рождения; родители молодые, здоровые. Беременность у матери первая, протекала во второй половине с нефропатией и анемией. Роды произошли на 32-й неделе в ягодичном предлежании, гипоксия при рождении (оценка по шкале Апгар — 6 баллов). Масса тела при рождении 1500 г; в первые дни жизни признаки нарушения мозгового кровообращения. В отделении из родильного дома переведен в тяжелом состоянии с выраженным синдромом резкого угнетения, которое сохранялось в возрасте 1 мес, когда появились грубые локальные неврологические симптомы (симптом Грефе, сходящееся косоглазие, экзофтальм). В течение периода новорожденности мальчик перенес пупочный сепсис. Подсчитанная на основе суммации коэффициентов «факторов риска» прогностическая оценка составила 144,3 условных единиц, что давало основание заочно отнести ребенка к группе больных. Мальчик был приглашен в поликлинику. Диагноз невропатолога: олигофрения в степени имбецильности, относительная микроцефалия.

Разумеется, подобное прогнозирование — вероятностное. Оно предназначено для выявления детей, требующих пристального внимания врача.

Таким образом, в приведенных четырех группах наблюдений отмечается сходная динамика клинических симптомов в зависимости от тяжести перенесенной в перинатальном периоде гипоксии и сопутствующих «факторов риска». Естественно, различие в контингентах обследованных детей (доношенные и недоношенные; дети первого года жизни и более старшего возраста и т. п.) затрудняет сравнение приведенных данных. Во всех группах детей обращает на себя внимание значительная частота тяжелых последствий перинатальной гипоксии, что свидетельствует о большой социальной значимости проблемы.

## Список литературы

1. *Абакарова О. Р.* Об особенностях кислородного режима у новорожденных при гипоксии. — Азербайджанск. мед. журн., 1977, № 12, с. 38—41.
2. *Вадалян Л. О.* Детская неврология. — М.: Медицина, 1975. — 416 с.
3. *Бадюк О. О., Тилькиджи Ю. А., Антонов А. Г.* Становление гомеостатической функции почек в первые дни неонатального периода. — В кн.: Клинические аспекты процессов адаптации у новорожденных. М., 1974, с. 76—85.
4. *Бондаренко Е. С., Фрейдков В. И., Рыбалко Г. А.* Кислотно-щелочной баланс крови и спинномозговой жидкости при энцефалитических реакциях у детей. — Педиатрия, 1977, № 5, с. 81—84.
5. *Березовский В. А.* Напряжение кислорода в тканях животного и человека. — Киев: Наукова думка, 1975. — 278 с.
6. *Вельтищев Ю. Е.* Водно-солевой обмен ребенка. — М.: Медицина, 1967. — 307 с.
7. *Виноградова И. Л., Аграненко В. А., Дервиз Г. В., Сафарова А. А.* Кислотно-щелочное равновесие цельной крови и эритроцитов здоровых людей. — Лабор. дело, 1968, № 2, с. 280—286.
8. *Елизарова И. П.* Церебральные нарушения у новорожденных, перенесших родовую травму и асфиксию. — Л.: Медицина, 1977. — 175 с.
9. *Ермакова В. А., Жукова Т. П.* Гистогенез сосудов мозга. — Арх. анат., 1974, № 11, с. 66—72.
10. *Жилинова В. П., Кенжебаева Г. А., Тастанбеков Б. Д.* Внутрочерепная родовая травма у новорожденных. — М.: Медицина, 1977. — 99 с.
11. *Жукова Т. П., Пурин В. Р.* Методика изолированной асфиксии плода. — Бюлл. exper. биол., 1967, № 7, с. 123—125.
12. *Журба Л. Т., Маслюкова Е. М.* Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. — М.: Медицина, 1981. — 272 с.
13. *Каасик А.-Э., Цуппинг Р. Х.* Корреляции между газообменом головного мозга и кислотно-щелочным равновесием спинномозговой жидкости у больных с внутримозговым кровоизлиянием. — Журн. невропатол. и психиатр., 1972, № 12, с. 1808—1814.
14. *Коган И. Ф.* Динамика показателей кислотно-щелочного равновесия у детей различной степени зрелости в первые часы и дни жизни. — Вопр. охр. мат., 1968, № 11, с. 51—56.
15. *Куваева И. Б., Ладодо К. С., Яцык Г. В.* и др. Концентрация иммуноглобулинов в копрофильтратах и сыворотке крови недоношенных детей при различных видах вскармливания. — Педиатрия, 1978, № 5, с. 48—52.
16. *Лебедев Б. В., Барашнев Ю. И., Якунин Ю. А.* Невропатология раннего детского возраста. — Л.: Медицина, 1981. — 352 с.
17. *Лямцев В. Г., Арбузов А. А.* Сурфактантная система легких крыс при острой гипоксической гипоксии. — Бюлл. exper. биол., 1981, № 11, с. 612—614.
18. *Мучаидзе Ю. А.* Влияние дыхания кислородом на мозговую гемодинамику недоношенных детей первых месяцев жизни. — Вопр. охр. мат., 1979, № 1, с. 21—26.
19. *Новикова Е. Ч.* Недоношенные дети с низким весом при рождении. — Вопр. охр. мат., 1970, № 1, с. 3—6.
20. *Персианов Л. С., Ильин И. В., Мейгина Р. А.* и др. Дыхательная функция крови плода в акушерской клинике. — М.: Медицина, 1971, 230 с.
21. *Пурин В. Р., Скюткина Е. В.* Особенности реакции сосудов мозга новорожденных. — Бюлл. exper. биол., 1975, № 1, с. 9—10.

22. *Пурин В. Р., Сюткина Е. В.* Скорость локального мозгового кровотока у новорожденных крыс в условиях нормо- и гиперкапнии. — Бюлл. экспер. биол., 1977, № 8, с. 139—141.
23. *Пурин В. Р., Сюткина Е. В.* Полярографическая модификация метода Рива—Роччи для измерения АД у мелких лабораторных животных. — Пат. физиол., 1979, № 3, с. 82—85.
24. *Пятницкая Г. Х., Ходас М. Я., Дементьева И. И., Леонова С. Ф.* Методика определения показателей кислотно-щелочного состояния эритроцитов. — Лабор. дело, 1976, № 4, с. 224—228.
25. *Расстригин Н. Н., Дизица С. Н., Титов Ю. А.* Опыт применения гелия с кислородом при асфиксии и дыхательной недостаточности у новорожденных. — Анестезиол. и реаниматол., 1981, № 4, с. 58—61.
26. *Ратнер Ю. А.* Родовые повреждения спинного мозга у детей. — Казань: Изд-во Казанск. ун-та, 1978. — 245 с.
27. *Савельева Г. М.* Реанимация и интенсивная терапия новорожденных. — М.: Медицина, 1981. — 175 с.
28. *Сотникова К. А., Панов Н. А.* Пневмонии и пневмопатии новорожденных детей. — М.: Медицина, 1975. — 246 с.
29. *Сотникова К. А., Райнова Л. В., Пуховская Н. В. и др.* Современное состояние проблемы синдрома дыхательных расстройств новорожденных. — Вопр. охр. мат., 1981, № 6, с. 16—20.
30. *Сюткина Е. В., Мучаидзе Ю. А.* Особенности регуляции мозговой гемодинамики у недоношенных детей. — Вопр. охр. мат., 1975, № 1, с. 37—39.
31. *Тастанбеков Б. Д.* Ранняя диагностика и прогноз гипоксических повреждений мозга у доношенных и недоношенных новорожденных: Автореф. дис. докт. М., 1979.
32. *Федорова М. В., Живелегова Г. Д.* Некоторые показатели метаболизма в системе мать—вода—плод в момент рождения ребенка. — Вопр. охр. мат., 1975, № 1, с. 62—66.
33. *Хазанов А. И.* Недоношенные дети. — Л.: Медицина, 1977. — 207 с.
34. *Хаймин В. М.* Состояние кислотно-щелочного равновесия у недоношенных детей в первые 3 дня жизни. — Вопр. охр. мат., 1969, № 5, с. 85—95.
35. *Чернух А. М., Александров П. П., Алексеев О. В.* Микроциркуляция. — М.: Медицина, 1975. — 455 с.
36. *Шиган Е. Н.* Прогнозирование в здравоохранении. — М., 1974. — 33 с.
37. *Юрков Ю. А., Сафонова Т. Я.* Влияние гипоксии на содержание никотинамидных коферментов в тканях новорожденных крысят. — Бюлл. экспер. биол., 1976, № 11, с. 1326—1328.
38. *Якунин Ю. А., Каре Н. С.* Варианты гипертензионно-гидроцефального синдрома у детей раннего возраста. — В кн.: Симпозиум социалистических стран по детской неврологии. М., 1981, с. 137—139.
39. *Якунин Ю. А., Ямпольская Э. И., Кипнис С. Л., Сысоева И. М.* Болезни нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. — М.: Медицина, 1979. — 276 с.
40. *Ямпольская Э. И., Буркова А. С., Земьянская З. К.* Внутрочерепная гипертензия у новорожденных и грудных детей гипоксического генеза. — В кн.: Симпозиум социалистических стран по детской неврологии. М., 1981, с. 139—140.
41. *Яцък Г. В., Сафонова Т. Я.* Состав фосфолипидов и жирных кислот в плазме крови и мембранах эритроцитов у недоношенных детей с постгипоксическими церебральными нарушениями. — В кн.: Клинико-биохимические и иммунологические аспекты патологии новорожденных и детей раннего возраста. Алма-Ата, 1980, с. 41—49.
42. *Alvarez P. A., Mateu V. S.* Hemoglobin level in the human fetus and its relation to the acid-base status and other fetal-maternal parameters. — Z. Geburtsh. u. Perinat., 1974, Bd 78, № 4, S. 285—296.

43. *Akselrod S., Gordon D., Ubel F. A.* et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. — Science, 1981, vol. 213, p. 220—222.
44. *Anderson W. R., Strickland M. B., Isai S. H., Haglin J. J.* Light microscopic and ultrastructural study of the adverse effects of oxygen therapy on the neonate lung. — Amer. J. Path., 1973, vol. 73, p. 327—348.
45. *Antilla H., Heinonen E., Kero P.* et al. Comparison of the 512 Neonatal Monitor and a digital computer in the analysis of HRV in neonates. — In: Foetal and neonatal physiological measurements/Ed. P. Rolfe. Oxford, 1980, p. 110—132.
46. *Arczynska W., Prodhom L. S.* A comparative study of the buffering properties and the Bohr effect of human fetal and adult blood. — Europ. J. clin. Invest., 1973, vol. 3, № 3, p. 209—212.
47. *Arneil G.* Summation on low birth weight babies. — Bull. int. pediatr. Ass., 1980, vol. 3, № 5, p. 46—48.
48. *Ashwal S., Majcher J. S., Vain N., Longo L. D.* Patterns of fetal lamb regional cerebral blood flow during and after prolonged hypoxia. — Pediatr. Res., 1980, vol. 14, p. 1104—1110.
49. *Ariagno R. L.* Development of respiratory control. — In: Advances in perinatal neurology/Eds. R. Korobkin et al. New York, 1979, vol. 1, p. 249—280.
50. *Assali N. S., Brinkman C. C., Woods R.* et al. Ontogenesis of the autonomic control of cardiovascular functions in the sheep. — In: Foetal and newborn cardiovascular physiology/Eds. L. D. Longo et al., New York, 1978, vol. 1, p. 77—91.
51. *Avery M., Fletcher B., Williams R.* The lung and its disorders in the newborn infant. — Major Probl. clin. Pediat., 1981, vol. 1, p. 1—367.
52. *Banerjee C. K., Girling D. J., Wigglesworth J. S.* Pulmonary fibroplasia in newborn babies treated with oxygen and artificial ventilation. — Arch. dis. Child, 1972, vol. 47, p. 509—518.
53. *Barrett C. T., Heymann M. A., Rydolph A. M.* Alpha and beta adrenergic receptor activity in fetal sheep. — Amer. J. Obstet. Gynecol., 1972, vol. 112, p. 1114—1121.
54. *Baylen B., Emmanouilides G.* Patent ductus arteriosus in the newborn. — In: Neonatal pulmonary care. California, 1979, p. 318—333.
55. *Behrman R. E., Leis M. H., Peterson E. N.* et al. Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate. — Amer. J. Obstet. Gynecol., 1970, vol. 108, № 6, p. 956—969.
56. *Berne R. M.* Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. — Amer. J. Physiol., 1963, vol. 204, p. 317—322.
57. *Bhat R., Vidyasagar D., Asourge N. O., Papazafiratou C.* Continuous tissue pH monitoring in critically ill neonates. — J. pediat., 1980, vol. 97, № 3, p. 445—450.
58. *Bland B. D., Kitterman J. A.* Shock in the newborn infant. — In: Neonatal pulmonary care/Eds. D. W. Thibeault et al. California, 1979, p. 254—260.
59. *Bligh E. G., Dyer W. J.* A rapid method of total lipid extraction and purification. — Canad. J. Biochem. Physiol., 1959, vol. 37, p. 911—917.
60. *Blomstrand S., Karlsson K., Kjellmer I.* Measurement of cerebral blood flow in the fetal lamb—with a note on the flow-distribution. — Acta physiol. scand., 1978, vol. 103, p. 1—8.
61. *Boddy K.* Fetal circulation and breathing movements. — In: Fetal physiology and medicine. The basis of perinatology/Ed. R. W. Beard et al. London, 1976, p. 302—328.
62. *Bourbon J., Jost A.* Control of glycogen metabolism in the developing fetal lung. — Pediat. Res., 1982, vol. 16, p. 50—56.
63. *Brackemyre P., Schreiner R. L.* Late metabolic acidosis of the premature infant. — J. Amer. Diet. Ass., 1978, vol. 22, № 3, p. 298—301.
64. *Brady J. P., Tooley W. H.* Cardiovascular and respiratory reflexes in the newborn. — Pediat. Clin. N. Amer., 1966, vol. 13, p. 801—821.
65. *Bratteby L.-E., Swanström S.* Hypoxanthine concentration in plasma during the first two hours after birth in normal and asphyxiated infants. — Pediat. Res., 1982, vol. 16, p. 152—155.

66. *Bryan A. C.* Development and respiratory control. — In: Breathing in the fetus and newborn. Mead Johnson Symposium on perinatal and developmental medicine. No. 12, Marco Florida, Dec. 4—8, 1977.
67. *Bryan M. H., Hardie M. J., Reilly B. J., Swyer R. R.* Pulmonary function during the first year of life in infants recovering from the respiratory distress syndrome. — *Pediatrics*, 1973, vol. 52, p. 169—178.
68. *Buckingham S., Sommers S. C., Sherwin R. P.* Lesions of the dorsal vagal nucleus in the respiratory distress syndrome. — *Amer. J. clin. Path.*, 1967, vol. 48, № 3, p. 269—276.
69. *Burd L. J., Jones M. D., Simmons M. A.* et al. Placental production and foetal utilisation of lactate and pyruvate. — *Nature*, 1975, vol. 254, p. 710—711.
70. *Cabal L. A., Daaskar U., Siassi B.* et al. Cardiogenic shock associated with perinatal asphyxia in preterm infants. — *J. Pediat.*, 1980, vol. 96, p. 705—710.
71. *Cabal L. A., Siassi B., Lanini B.* et al. Factors affecting heart rate variability in preterm infants. — *Pediatrics*, 1980, vol. 65, № 1, p. 50—56.
72. *Campbell K.* Ultradian rhythms in the human fetus during the last ten weeks of gestation: a review. — *Semin. Perinat.*, 1980, vol. 4, № 4, p. 301—309.
73. *Chalmers I., Macfarlane A.* Interpretation of perinatal statistics. Topics in perinatal medicine. Ed.: Brian Wharton, Pitman Medical, 1980, p. 1—11.
74. *Cohn H. E., Sacks E. J., Heymann M. D., Rudolph A. M.* Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. — *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1974, vol. 120, p. 817—824.
75. *Dargassies S.* Neurological development in the full term and premature neonate. — Amsterdam, 1977. — 322 p.
76. *Dargassies S.-A.* Normality and normalization as seen in a long-term neurological follow-up of 286 truly premature infants. — *Neuropädiatrie*, 1979, Bd 10, № 3, S. 226—244.
77. *Dawes G. S., Johnston B. M., Walker D. W.* Relationship of arterial pressure and heart rate in fetal, newborn and adult sheep. — *J. Physiol.*, 1980, vol. 309, p. 405—417.
78. *Diczfalusy E.* Steroid metabolism in the foeto-placental unit. — In: The foeto-placental unit/Eds. A. Pecile et al. Amsterdam, 1969, p. 65—109.
79. *Drillien C. M.* The small-for-date infant. — *Pediat. clin. N. Amer.* 1970, vol. 17, № 1, p. 9—24.
80. *Duffy T. E., Kohle S. J., Vannucci R. C.* Carbohydrate and energy metabolism in perinatal rat brain: relation to survival in anoxia. — *J. Neurochem.*, 1975, vol. 24, p. 271—276.
81. *Eik-Nes S. H., Brubakk A. O., Ulstein M.* Measurement of human fetal blood flow. — *Brit. Med. J.*, 1980, vol. 280, p. 283—284.
82. *Enhörning G.* Artificial surfactant to prevent and treat neonatal respiratory distress syndrome. — *Pediatrics*, 1980, vol. 66, p. 799—800.
83. *Erecinska M., Stubbe M., Miyata Y.* et al. Regulation of cellular metabolism by intracellular phosphate. — *Biochem. Biophys. Acta*, 1977, vol. 462, p. 20—35.
84. *Erkkola R., Rauramo L.* Correlation of maternal physical fitness during pregnancy with maternal and fetal pH and lactic acid at delivery. — *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 1976, vol. 55, p. 441—446.
85. *Farrel P. M., Avery M. E.* Hyaline membrane disease. — *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1975, vol. 111, p. 657—688.
86. *Fedrick J., Butler N. R.* Certain causes of neonatal death. Intraventricular hemorrhage. — *Biol. Neonat.*, 1970, vol. 15, p. 257—290.
87. *Fisher D. J., Heymann M. A., Rudolph A. M.* Myocardial oxygen and carbohydrate consumption in fetal lambs in utero and in adult sheep. — *Amer. J. Physiol.*, 1980, vol. 238, p. H399—H405.
88. *Fisher J. H., Isselhard W.* Metabolic patterns in several tissues of newborn rabbits during ischemia. — *Biol. Neonate*, 1975, vol. 27, p. 235—250.
89. *Freeman R. K., Goebelsmann U., Nochimson D.* et al. An evaluation of the significance of a positive oxytocin challenge test. — *Obstet. Gynecol.*, 1976, vol. 47, p. 8—13.

90. *Gabbe S. G., Mestman J. H., Freeman P. K.* et al. Management and outcome of pregnancy in diabetes mellitus, classes B to R. — *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, vol. 129, p. 723—732.
91. *Gandy G., Jacobson W., Gairdner D.* Hyaline membrane disease. — *Arch. Dis. Childh.*, 1970, vol. 45, p. 289—310.
92. *Gibson G. E., Pulsinelli W., Blass J. P., Duffy T. E.* Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia. — *Amer. J. Med.*, 1981, vol. 70, p. 1247—1254.
93. *Gleichman V., Stuckrad H., Linder M.* Methode zur Bestimmung des intracellulären Säurebasenhaushaltes (pH, pCO<sub>2</sub>, SB, BE) erythrocyten. — *Pflügers Arch.*, 1965, Bd 283, S. 43—55.
94. *Gluck L., Kulovich M. V., Eidelman A. J.* et al. Biochemical development of surface activity in mammalian lung. IV. Pulmonary lecithin synthesis in the human fetus and newborn and etiology of the respiratory distress syndrome. — *Pediat. Res.*, 1972, vol. 6, p. 81—99.
95. *Gluck L., Kulovich M. V., Borer R. C.* et al. Diagnosis of the respiratory syndrome by amniocentesis. — *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1971, vol. 109, p. 440—445.
96. *Gluck L., Kulovich M. V., Borer R. C., Keidel W. N.* The interpretation and significance of the lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. — *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, vol. 120, p. 142—155.
97. *Gootman P. M., Buckley N. M., Gootman N.* Postnatal maturation of the central neural cardiovascular regulatory system. — In: *Fetal and newborn cardiovascular physiology*/Eds. L. D. Longo. New York, 1978, p. 93—152.
98. *Gootman P. M., Buckley N. M., Gootman N. N.* Postnatal maturation of neural control of the circulation. — In: *Reviews in Perinatal medicine*/Ed. E. M. Scarpelli et al. New York, 1979, vol. 3, p. 1—72.
99. *Goebelsmann U.* The uses of oestriol as a monitoring tool. — *Clin. Obstet. Gynaecol.*, 1979, vol. 6, p. 223—244.
100. *Gregory G. A.* Continuous positive airway pressure (CPAP). — In: *Neonatal pulmonary care*/Eds. D. W. Thibeault et al. California, 1979, p. 207—216.
101. *Gross J.* The hormonal regulation of fetal lung maturation. — *Clin. Perinat.*, 1979, vol. 6, p. 377—395.
102. *Itskovitz J., Rudolph A. M.* Denervation of arterial chemoreceptors and baroreceptors in fetal lambs in utero. — *Amer. J. Physiol.*, 1982, vol. 242, p. H916—H920.
103. *Guibert F., Billerey J., Piton J., Caille J.* L'hydrocephalie des nourrisson. — *Bordeaux med.*, 1979, vol. 12, № 19, p. 1243—1250.
104. *Halliday H. L.* Measurement of ventricular systolic time intervals in the normal and ill newborn by M-Mode echocardiography. — In: *Fetal and neonatal physiological measurements*. London, 1980, p. 70—89.
105. *Hallman M.* Fetal development of surfactant: considerations of phosphatidylcholine, phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol formation. — *Prog. Resp. Res.*, 1981, vol. 15, № 27, p. 40—43.
106. *Hallman M., Abraham J. L., Cochrane Ch., Gluck L.* Hypoxanthine and O<sub>2</sub> induced lung damage. A basic mechanism mediated by free radicals? — *Pediat. Res.*, 1982, vol. 16, p. 691.
107. *Hallman M., Epstein B. L.* Role of myo-inositol on the synthesis of phosphatidylglycerol and phosphatidylinositol in the lung. — *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 1980, vol. 92, p. 1151—1159.
108. *Hallman M., Feldman B. H., Kirkpatrick E., Gluck L.* Absence of phosphatidylglycerol (PG) in respiratory distress syndrome in the newborn. — *Pediat. Res.*, 1977, vol. 11, p. 714—720.
109. *Hallman M., Jeramo K.* Measurement of the lecithin/sphingomyelin ratio and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: An accurate method for the assessment of fetal lung maturity. — *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, vol. 88, p. 806—813.
110. *Hallman M., Kankaanpää K.* Evidence of surfactant deficiency in persistence of fetal circulation. — *Europ. J. Pediat.*, 1980, vol. 134, p. 129—134.

111. *Hallman M., Saugstad O. D., Epstein B. L., Gluck L.* Acidic surfactant phospholipids in RDS and in adult RDS (ARDS): Role of myoinositol (INO) in regulation. — *Pediat. Res.*, 1981, vol. 15, p. 720—723.
112. *Hallman M., Wermer D., Benita L.* et al. Effects of maternal insulin or glucose infusion on the fetus: Study on lung surfactant phospholipids, plasma myoinositol and fetal growth in the rabbit. — *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, vol. 142, № 7, p. 877—882.
113. *Hambleton G., Wigglesworth J. S.* Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. — *Arch. dis. Child.*, 1976, vol. 51, p. 651—659.
114. *Hassler O., Larsson S. E.* The external elastic layer of the cerebral arteries in different age-groups. — *Acta Anat.*, 1962, vol. 48, № 1/2, p. 1—6.
115. *Hellman J., Vannucci R. C., Nardis E. E.* Blood-brain-barrier permeability to lactic acid in the newborn dog: Lactate as a cerebral metabolic fuel. — *Pediat. Res.*, 1982, vol. 16, p. 40—44.
116. *Herrell N., Martin R., Pultusker M.* et al. Optimal temperature for the measurement of transcutaneous carbon dioxide tension in the neonate. — *J. Pediat.*, 1980, vol. 97, p. 114—117.
117. *Hill A., Volpe J.* Disease in pulsatile flow in the anterior cerebral arteries in infantile hydrocephalus. — *Pediatrics*, 1982, vol. 69, № 1, p. 4—7.
118. *Hirvonen L., Lind J., Peltonen R., Peltonen T.* Kreislaute und Atmung in Fetal- und Neonatalstudium. *Acta Universitatis Oulensis Series D, Medica Pharmacologica et Physiologica*, 1982, № 15.
119. *Hobbins J. C., Freeman R., Queenan J. T.* The fetal monitoring debate. — *Obstet. and Gynec.*, 1979, vol. 54, p. 103—109.
121. *Hon E. H., Quilligan E. J.* The classification of fetal heart rate. — *Conn. Med.*, 1967, vol. 31, p. 779—784.
122. *Huckabee W. E.* Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. — In: Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. — *J. clin. Invest.*, 1958, vol. 37, p. 244—254.
123. *Itskovitz J., Goetzman B. W., Rudolph A. M.* The mechanism of late deceleration of the heart rate and its relationship to oxygenation in normoxic and chronically hypoxic fetal lambs. — *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, vol. 142, p. 66—73.
124. *Jacob J., Gluck L., DiSessa T. G.* et al. The contribution of PDA in the neonate with severe RDS. — *J. Pediat.*, 1980, vol. 96, p. 79—87.
125. *Janosik J.* Zwei junge menschliche Embryonen. — *Arch. micr. Anat.*, 1887, Bd 30, S. 559—595.
126. *Käär K., Jouppila P., Kuikka J.* et al. Intervillous blood flow in normal and complicated late pregnancy measured by means of an intravenous <sup>133</sup>Xe method. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1980, vol. 59, p. 7—10.
127. *Kariniemi V., Ämmälä P.* Short-term variability of fetal heart rate in pregnancies with normal and insufficient placental function. — *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, vol. 139, p. 33—37.
128. *Kariniemi V., Hukkinen K., Katila T.* et al. Quantification of fetal heart variability by abdominal electrocardiography. — *J. Perinat. Med.*, 1979, vol. 7, p. 27—32.
129. *Kaser O., Kubli F.* Amniotic fluid examination in late pregnancy. — *J. Int. Fed. Gynaecol. Obstet.*, 1966, vol. 4, p. 35—47.
130. *Katona P. G., Frasz A., Egbert J.* Maturation of cardiac control in full-term and preterm infants during sleep. — *Early Hum. Developm.*, 1980, vol. 4, p. 145—159.
131. *Keegan K. A., Paul R. H.* Antepartum fetal heart rate testing. IV. The non-stress test as a primary approach. — *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, vol. 75, p. 75—80.
132. *Kennedy C., Grave G. D., Yehle Y. W., Sokoloff L.* Changes in blood flow in the component structures in the dog brain during postnatal maturation. — *J. Neurochem.*, 1972, vol. 19, p. 2423—2433.
133. *Kero P., Antilla K., Ylitalo V., Välimäki I.* Decreased heart rate variation in deceleration syndrome. Quantitative clinical criterion of brain death? — *Pediatrics*, 1978, vol. 62, № 3, p. 307—311.

134. *Kildeberg P.* Disturbances of hydrogen ion balance occurring in premature infants. II. Late metabolic acidosis. — *Acta paediat. Scand.* (Uppsala), 1964, vol. 53, p. 517—526.
135. *Kirby R. R.* Design of mechanical ventilators. — In: *Neonatal pulmonary care*/Eds. D. W. Thibeault. Menlo Park, California, 1979, p. 154—167.
136. *Klacsman von L., Bodo A., Petras B.* Das Problem der untergewichtigen Neugeborenen. — *Zbl. Gynäkol.*, 1981, Bd 103, № 10, S. 548—556.
137. *Koivisto M., Michelsson K., Sirviö P., Wasz-Höckert O.* Spectrographic analysis of pain cry of hypoglycemic newborn infants. — In: *Proceedings 14th International congress of pediatrics*. Buenos-Aires, 1974, p. 250—259.
138. *Korner P. I.* Integrative role of the central nervous system in cardiovascular control. — In: *Cardiovascular physiology. Neural control mechanisms*/Eds. A. G. B. Kovach et al. Budapest, 1981, p. 1—17.
139. *Larroche J. C.* An "Developmental Pathology of the neonate". *Excerpta Med.*, Amsterdam, 1977, p. 375—379.
140. (*Lassen N. A.*) *Лассен Н. А.* Мозг. — В кн.: П. Джонсон (Ed. P. C. Johnson). Периферическое кровообращение: пер. с англ. — М., 1982, с. 444—434.
141. *Lauweryns J. M.* Hyaline membrane disease: a pathological study of 55 infants. — *Arch. dis. Child.*, 1965, vol. 40, p. 618—625.
142. *Lauweryns J. M.* "Hyaline membrane disease" in newborn infants. Macroscopic, radiographic, light and electron microscopic studies. — *Human Path.*, 1970, vol. 1, p. 175—204.
143. *Lee K., Paneth N., Gartner L. M., Pearlman M.* The very-low-birth-weight rate: Principal predictor of neonatal mortality in industrialized population. — *J. Pediat.*, 1980, vol. 97, p. 759—764.
144. *Lemos R. A. de, Tomasovic J. J.* Effects of positive pressure ventilation on cerebral blood flow in the newborn infants. — *Clin. Perinatol.*, 1978, vol. 5, № 2, p. 395—409.
145. *Levin D. L., Hyman A. I., Heymann M. A., Rudolph A. M.* Femal hypertension and the development of increased pulmonary vascular smooth muscle: A possible mechanism for persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. — *J. Pediat.*, 1978, vol. 92, p. 265—269.
146. *Levin D. L., Rudolph A. M., Heymann M. A.* Morphological development of the pulmonary vascular bed in fetal lambs. — *Circulation*, 1976, vol. 53, p. 144—151.
147. *Lind Y., Vuorenkoski V., Rosberg B.* et al. Spectrographic analysis of vocal response to painful stimuli in infants with Down's syndrome. — *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1970, vol. 12, p. 478—486.
148. *Llanos A. J., Green J. R., Greasy R. K., Rudolph A. M.* Increased heart rate response to parasympathetic and beta adrenergic blockade in growth-retarded fetal lambs. — *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, vol. 136, p. 80—813.
149. (*Louhimo T.*) *Лоухимо Т.* Исчезновение синдромов детского церебрального паралича у детей. — *Журн. невропатол. и психiatr.*, 1979, № 10, с. 1353—1355.
150. *McCulloch D. C.* A critical evaluation of continuous intracranial pressure monitoring in pediatric hydrocephalus. — *Child's Brain*, 1980, vol. 6, № 6, p. 225—241.
151. *Mäkälä V.-M., Wahlberg L., Viinikka L., Ylikorkala O.* Regulation of prostacyclin and thromboxane production by human umbilical vessels: the effect of estradiol and progesterone in a superfusion model. — *Prostaglandins Leukotrienes and Med.*, 1982, vol. 8, p. 115—124.
152. *Makowski E., Schneider J. M., Tsoulos N. G.* et al. Cerebral blood flow, oxygen consumption and glucose utilization of fetal lambs in utero. — *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1972, vol. 114, p. 292—301.
153. *Malan A. F., Evans A., Heese H.* Acid-base determinations in normal premature infants in the first two months of life. — *Arch. dis. Child.*, 1966, vol. 41, p. 678—680.
154. *Mann L. I.* Developmental aspects and the effect of carbon dioxide tension on fetal cephalic blood flow. — *Exp. Neurol.*, 1970, vol. 26, p. 136—147.

155. *Mannino F. L., Gluck L.* The management of respiratory distress syndrome. — In: Neonatal pulmonary care/Eds. D. W. Thibeault et al., 1979, p. 261—276.
156. *Marchak B. E., Thomson W. K., Duffly et al.* Treatment of RDS by high-frequency oscillatory ventilation. — *J. Pediat.*, 1981, vol. 99, p. 287—292.
157. *Mason R. J., Huber G., Vaughan M.* Synthesis of dipalmitoyl lecithin by alveolar macrophages. — *J. Clin. Invest.*, 1972, vol. 51, p. 68—73.
158. *Mathew O. P., Volpe J. J.* Neonatal intraventricular hemorrhage hypoglycorrhachia and its relationship to CSF lactate levels. — *J. Pediat.*, 1980, vol. 97, № 2, p. 292—294.
159. *Matsumoto S., Raivio K. O., Seegmiller J. E.* Adenine nucleotide degradation during energy depletion in human lymphoblasts. — *J. Biol. Chem.*, 1979, vol. 254, p. 8956—8962.
160. *Merritt T. A., Harris J. P., Roghmann K. et al.* Early closure of the patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: a controlled trial. — *J. Pediatr.*, 1981, vol. 99, p. 281—286.
161. *Michelsson K., Glinen A., Donner M.* Neurodevelopmental screening of children who were at risk neonatally. — *Develop. Med. Child Neurol.*, 1981, vol. 23, p. 427—433.
162. *Michelsson K., Raes J., Thodén C.-Y., Wasz-Höckert O.* Sound spectrographic cry analysis in neonatal diagnostic. An evaluative study. — *J. Phonetics*, 1982, vol. 10, p. 79—88.
163. *Michelsson K., Sirviö P., Wasz-Höckert O.* Pain cry in full-term asphyxiated newborn infants correlated with late findings. — *Acta paediat. scand.* (Uppsala), 1977, vol. 66, p. 611—616.
164. *Michelsson K., Wasz-Höckert O.* The value of cry analysis in neonatology and early infancy. — In: Infant communication. Cry and early speech/Eds. T. Murry et al., 1980, p. 152—182.
165. *Miller F. C.* Prediction of acid-base values from intrapartum fetal heart rate data and their correlation with scalp and funic values. — *Clin. Perinatol.*, 1982, vol. 9, p. 353—361.
166. *Milligan D. W.* Positive pressure ventilation and cranial volume in newborn infants. — *Arch. dis. Childh.*, 1981, vol. 56, p. 331—335.
167. *Morley C. J., Bangham A. D., Miller N., Davis J. A.* Dry artificial lung surfactant and its effect on very premature babies. — *Lancet*, 1981, vol. 1, p. 64—68.
168. *Moss G.* Shock lung: a disorder of the central nervous system. — *Hospital Practice*, 1974, August, p. 77—86.
169. *Myers R. E.* The clinical and pathological effects of asphyxiation in the fetal Rhesus monkey. — In: *Diagnosis and treatment of fetal disorders.* New York, 1968, p. 226—232.
170. *Myers R. E.* Experimental models of perinatal brain damage: relevance to human pathology. — In: *Intrauterine asphyxia and the developing fetal brain/Ed. L. Gluck.* Chicago, 1977, p. 37—99.
171. *Myers R. E.* Lactic acid accumulation as cause of brain edema and cerebral necrosis resulting from oxygen deprivation. — In: *Advances in perinatal neurology/Eds. R. Korobkin et al.* New York, 1979, p. 85—115.
172. *Myers T. F., Milsap R. L., Krauss A. N. et al.* Low-dose theophylline therapy in idiopathic apnea of prematurity. — *J. Pediat.*, 1980, vol. 96, p. 99—103.
173. *Neligan G. A., Oxon D. M., Smith C. A.* The blood pressure of newborn infants in asphyxial states and in hyaline membrane disease. — *Pediatrics*, 1960, vol. 25, № 5, p. 735—744.
174. *Northway W. H., Rosan R. C., Porter D. Y.* Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. — *New Engl. J. Med.*, vol. 276, p. 357—368.
175. *Olver R. E.* Of labour and the lungs. — *Arch. dis. Childh.*, 1981, vol. 56, p. 659—662.
176. *Oski F. A.* The unique fetal red cell and its function. — *Pediatrics*, 1971, vol. 51, p. 494—496.

177. *Oski F. A., Komazawa M.* Metabolism of the erythrocytes of the newborn infants. — *Sem. Hemat.*, 1975, vol. 12, p. 209—221.
178. *Padget D. H.* The cranial venous system in man in reference to development, adult configuration, and relation to the arteries. — *Amer. J. Anat.*, 1956, vol. 98, № 3, p. 307—356.
179. *Padget D. H.* The development of the cranial arteries in the human embryo. — *Contributions to Embryology*, 1948, vol. 32, p. 205—261.
180. *Padget D. H.* The development of the cranial venous system in man, from the view point of comparative anatomy. — *Contribut. Embryol.*, 1957, vol. 36, № 247, p. 79—140.
181. *Pape K. E., Wigglesworth J. S.* Haemorrhage, ischemia and perinatal brain. — In: *Spastics International Medical Publications*. Philadelphia, 1979.
182. *Paul P. H., Keegan K. A.* Nonstress antepartum fetal monitoring. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1979, vol. 6, p. 351—358.
183. *Peabody J. L., Scheider H., Huch R., Huch A.* A new device for noninvasive measurement of intracranial pressure in newborns. — *J. Perinat. Med.*, 1981, Suppl. 1, p. 125—129.
184. *Pearson J. F., Weaver J. B.* Fetal activity and fetal wellbeing: an evaluation. — *Brit. med. J.*, 1976, vol. 1, p. 1305—1367.
185. *Pogorzelski K. J.* Poduszeczki blony wewnetrznej dednic spłotow naczyniowkowych komor bocznych mozgowia. — *Folia morph.* (Warszawa), 1964, vol. 23, № 4, p. 403—406.
186. *Precht H.* The neurological examination of the full term newborn infant. — *New York*, 1977. — 68 p.
187. *Purves M. J.* The physiology of the cerebral circulation. — *Cambridge*, 1972. — 420 p.
188. *Pyorala T.* Piskisynnyttajan tunnistaminen. — *Duodecim*, 1978, vol. 94.
189. *Raivio K. O.* Neonatal hyperuricemia. — *J. Pediat.*, 1976, vol. 88, p. 625.
190. *Raivio K. O., Puth V.* Purine metabolites and lactate as parameters of hypoxia in the newborn. — *Pediat. Res.*, 1982, vol. 16, p. 692A—696A.
191. *Reid A. C., Teasdale G. M., Matheson M., Teasdale E. M.* Serial ventricular volume measurements: further insights into the aetiology and pathogenesis of intracranial hypertension. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1981, vol. 44, № 7, p. 636—640.
192. *Reivich M., Brann A. W., Jr., Shapiro H.* et al. Reactivity of cerebral vessels to CO<sub>2</sub> in the newborn rhesus monkey. — *Europ. Neurol.*, 1972, vol. 6.
193. *Relier J. P.* Mechanical complications of artificial ventilation in the newborn. — *Biol. Neonat.*, vol. 16, № 1/3, p. 122—132.
194. *Renault F., Rimbault J., Laget P.* L'asymetrie faciale lors des pleurs. Etude electromyographique de 18 nouveaunés. — *Electrodiagn. Electrother.*, 1981, vol. 18, № 2, p. 59—70.
195. *Reynolds E., Jacobson H., Motoyama E.* et al. The effect of immaturity and prenatal asphyxia on the lungs and pulmonary function of newborn lambs: the experimental production of respiratory distress. — *Pediatrics*, 1965, vol. 35, p. 382—392.
196. *Rigatto H.* The response of neonates to lack and excess of O<sub>2</sub> and to CO<sub>2</sub>. — *Mead. Johnson Symp. Perinat. Dev. Med.*, 1977, vol. 12, p. 17—24.
197. *Roberton N. R. C.* Management of hyaline membrane disease. — *Arch. dis. Child.*, 1979, vol. 54, p. 838—844.
198. *Rudolph A. M., Heymann M. A.* The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution on blood flow, cardiac output and organ blood flow. — *Circulat. Res.*, 1967, vol. 21, p. 163—184.
199. *Rudolph A. M., Heymann M. A.* Circulatory changes during growth in the fetal lamb. — *Circulat. Res.*, 1970, vol. 26, p. 289—299.
200. *Rudolph A. M., Heymann M. A.* Control of the foetal circulation: foetal and neonatal physiology. — In: *Proceedings of the Sir Joseph Barcroft Centenary Symposium*, held at the physiological laboratory. Cambridge, 1973, p. 89—111.
201. *Rudolph A. M., Heymann M. A., Teramo K. A. W.* et al. Studies on the circulation of the preivable human fetus. — *Pediat. Res.*, 1971, vol. 5, p. 452—465.

202. *Rudolph A. M., Itskovitz J., Iwamoto H.* et al. Fetal cardiovascular responses to stress. — *Semin. Perinat.*, 1981, vol. 5, p. 104—121.
203. *Saugstad O. D.* Hypoxanthine as a measurement of hypoxia. — *Pediat. Res.*, 1975, vol. 9, p. 158—161.
204. *Saugstad O. D., Aasen A. O., Hetland O.* Plasma hypoxanthine levels in pigs during acute hypoxemia. — *Europ. Surg. Res.*, 1978, vol. 10, p. 314.
205. *Schade J. P., Groenigen W. B.* Structural organization of the human cerebral cortex. I. Maturation of the middle frontal gyrus. — *Acta Anat.*, 1961, vol. 47, № 1—2, p. 74—111.
206. *Schifrin B. S., Foye G., Amato J.* et al. Routine fetal heart rate monitoring in the antepartum period. — *Obstet. Gynecol.*, 1979, vol. 54, p. 21—25.
207. *Schneider J. M., Olson R. W., Curet L. B.* Screening for fetal and neonatal risk in the postdate pregnancy. — *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, vol. 131.
208. *Schwartz A. S.* Hyperoxic exposure and mental development in neonatal rats. — *Biol. Neonate*, 1971, vol. 19, p. 55—67.
209. *Schanklin W. M., Azzam N. A.* On the presence of valves in the rat cerebral arteries. — *Anat. Res.*, 1963, vol. 146, № 2, p. 145—147.
210. *Shannon D. C.* Chronic complications of respiratory therapy in the newborn. — In: *Neonatal pulmonary care/Eds. D. W. Thibeault et al. California*, 1979, p. 401—409.
211. *Siesjö B. K.* Brain energy metabolism. — New York: Wiley, 1978. — 250 p.
212. *Sirvio P., Michelsson K.* Sound spectrographic cry analysis of normal and abnormal newborn infants. — *Folia phoniat.*, 1976, vol. 28, p. 161—173.
213. *Smith J. F., Reynolds E. O. R., Taghizadeh A.* Brain maturation and damage in infants dying from chronic pulmonary insufficiency in the postneonatal period. — *Arch. dis. Child.*, 1974, vol. 49, № 5, p. 359—365.
214. *Spellacy W. N., Buhi W. C., Birk S. A.* Human placental lactogen and intrauterine growth retardation. — *Obstet. Gynecol.*, 1976, vol. 47, p. 446.
215. *Staub N. C.* Pulmonary edema-hypoxia and overperfusion. — *New Engl. J. Med.*, 1980, vol. 302, p. 1085—1086.
216. *Stewart A., Reynolds O. R., Lipscomb A. P.* Outcome of infants with very low birth weight: survey of world literature. — *Lancet*, 1981, vol. 1, p. 1038.
217. *Stocks J., Godfrey S., Reynolds E. O. R.* Airway resistance in infants after various treatment for hyaline membrane disease. Special emphasis on prolonged high levels of inspired oxygen. — *Pediatrics*, 1978, vol. 61, p. 178.
218. *Strang L.* The physiology of respiratory adaptation at birth. — In: *Physiological and biochemical basis for perinatal medicine/Eds. M. Monset-Couchard et al. Basel*, 1981, p. 6—12.
219. *Swanström S., Bratteby L.-E.* Hypoxanthine as a test of perinatal hypoxia as compared to lactate, base deficit, and pH. — *Pediat. Res.*, 1982, vol. 16.
220. *Sykes G. S., Johnson P., Molloy P. M.* et al. Does Apgar score indicate asphyxia? — *Lancet*, 1982, vol. 1, p. 494—496.
221. *Tarlo P. A., Välimäki I., Rautaharju P. M.* Quantitative computer analysis of cardiac and respiratory activity in newborn infants. — *J. appl. Physiol.*, 1971, vol. 31, № 1, y. 70—75.
222. *Taush H. W.* Glucocorticoid prophylaxis for respiratory distress syndrome: A review of potential toxicity. — *J. Pediat.*, 1975, vol. 87, p. 617—623.
223. *Thringer K., Karlsson K., Rosen K. G.* Changes in hypoxanthine and lactate during and after hypoxia in the fetal sheep with chronically-implanted vascular catheters. — *J. Develop. Physiol.*, 1981, vol. 3, p. 375—385.
224. *Thoden C.-J., Koivisto M.* Acoustic analysis of the normal pain cry. — In: *Infant communication/Cry and Early Speech*, Eds. Murry. College Hill Press. USA, 1980, p. 124—151.
225. *Towbin A.* Central nervous system damage in the human fetus and newborn infant. Mechanical and hypoxic injury incurred in the fetal-neonatal period. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1970, vol. 119, p. 529—542.
226. *Tweed W. A., Cote J., Wade J. G.* et al. Preservation of fetal brain blood flow relative to other organs during hypovolemic. — *Pediat. Res.*, 1982, vol. 16, p. 137—140.
227. *Tyden O., Berne Ch., Eriksson.* Lung maturation in fetuses of diabetic rats. — *Pediat. Res.*, 1980, vol. 14, p. 1192—1195.

228. *Vapaavuori E. K., Shinebourne E. A., Williams R. L.* et al. Development of cardiovascular responses to autonomic blockade in intact fetal and neonatal lambs. — *Biol. Neonate*, 1973, vol. 22, p. 177—188.
229. *Volpe J. J.* Neurology of the newborn. — Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1981. — 648 p.
230. *Volpe J. J.* Neonatal intraventricular haemorrhage. — *New Engl. J. Med.*, 1981, vol. 304, p. 886—891.
231. *Versmold H. T., Kitterman J. A., Phibbs R. H.* et al. Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4220 grams. — *Pediatrics*, 1981, vol. 67, p. 607—613.
232. *Walker A. M., Cannata J. P., Dowbing M. H.* et al. Age-dependent pattern of autonomic heart rate control during hypoxia in fetal and neonatal lambs. — *Biol. Neonat.*, 1979, vol. 35, p. 198—208.
233. *Wasz-Höckert O., Koivisto M., Vuorenkoski V.* et al. Spectrographic analysis of pain cry in hyperbilirubinemia. — *Biol. Neonat.*, 1971, vol. 17.
234. *Wasz-Höckert O., Lind J., Vuorenkoski V.* et al. The infant cry. A spectrographic and auditory analysis. *Clinics in Develop. Med. Spastics Internat. Med. Publ.* William Heinemann Med. Books, 1968, № 29.
235. *Weleh K.* The Intracranial Pressure in Infants. — *J. Neurosurg.*, 1980, vol. 52, № 5, p. 693—699.
236. *Whitsett J. A., Noguehi A., Moore J. J.* Developmental aspects of alpha- and beta-adrenergic receptors. — *Semin. Perinatol.*, 1982, vol. 6, p. 125.
237. *Widness J. A., Susa J. B., Garcia J. F.* et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. — *J. Clin. Invest.*, 1981, vol. 67, p. 637—642.
238. *Wigglesworth J. S., Desai R.* Is fetal respiratory function a major determinant of perinatal survival? — *Lancet*, 1982, vol. 1, p. 264—267.
239. *Willcourt R., Queenan J. T.* Fetal scalp blood sampling and transcutaneous pO<sub>2</sub>. — *Clin. Perinatol.*, 1981, vol. 8, p. 87—99.
240. *Wille L., Obladen M.* Neonatal intensive care. — In: *Principles and guidelines*. Berlin, 1981, p. 8—11.
241. *Williams M. C.* Development of the alveolar structure of the fetal rat in late gestation. — *Fed. Proc.*, 1977, vol. 36, № 13, p. 2653—2659.
242. *Winn H. R., Welsh J. E., Rubio R., Berne R. M.* Brain adenosine production in rat during sustained alteration in systemic blood pressure. — *Amer. J. Physiol.*, 1980, vol. 239, p. H636—H641.
243. *Wladimiroff J. W., Vosters R., Meghie J. S.* Normal cardiac ventricular geometry and function during the last trimester of pregnancy and early neonatal period. — *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, vol. 89, p. 839—844.
244. *Weinhold P. A., Villee C. A.* Phospholipid metabolism in the liver and lung of rats during development. — *Biochim. biophys. Acta*, 1965, vol. 106.
245. *Крючкова В. И., Стергов В. И.* Влияние разрушений ядер гипоталамуса на поверхностно-активные свойства легких и функцию дыхания. — *Физиол. журн. СССР*, 1978, № 1, с. 116—118.
246. *Purves M. J.* Chemoreceptors and their reflexes with special reference to the fetus and newborn. — *J. Develop. Physiol.*, 1981, vol. 3, p. 21—57.
247. *Schläpke M. E.* Central chemosensitivity. A respiratory drive. — *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1981, vol. 90, p. 172—244.
248. *Trippenbach T.* Laryngeal, vagal and intercostal reflexes during the early postnatal period. — *J. Develop. Physiol.*, 1981, vol. 3, p. 133—159.
249. *Walsh S. Z., Meyer W. W., Lind J.* The human fetal and neonatal circulation. — Springfield: Illinois, USA, 1974.
250. *Wimberley P. D., Friis-Hansen B.* The use of TcpO<sub>2</sub> monitoring in neonatal intensive care. — *Dan. Med. Bull.*, 1981, vol. 28, p. 37—40.
251. *Lou H. B., Lassen N. A., Friis-Hansen B.* Impaired autoregulation of cerebral blood flow in distressed newborn infant. — *J. Pediat.*, 1979, vol. 94.
252. *Merritt T. A., Cochran C. G., Holomb K.* et al. Elastase and  $\alpha_1$  protease inhibitor activity in tracheal aspirates during RDS. — *J. Clin. Invest.*, 1983.
253. *Wigglesworth J., Winston R. M. L., and Bartlett K.* Influence of the central nervous system on fetal lung development. *Archives of Disease in Childhood*, 1977, vol. 965—967.