

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ



11. 13. 1984.

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Под редакцией

*академика АМН СССР М. Я. СТУДЕНИКИНА (СССР),
профессора Ю. КЮЛЬЦА
и профессора Г. ЭГГЕРСА (ГДР)*



Москва «Медицина» 1984

УДК 616-053.31+616-053.32

Перинатальная патология/Под ред. М. Я. СТУДЕНИКИНА (СССР), Ю. КЮЛЬЦА, Г. ЭГГЕРСА (ГДР). Совместное издание СССР — ГДР. — М.: Медицина, 1984. — 268 с., ил.

В монографии освещены вопросы перинатальной патологии и раскрыта роль эпидемиологических исследований с целью выявления органических и социальных факторов риска в ее возникновении. Приведены доказательства роли гипоксического фактора в перинатальных повреждениях мозга и их последствиях. Даны современные представления о нарушениях метаболизма, мозгового кровообращения и питания у новорожденных детей с перинатальными повреждениями. Представлены практические рекомендации по энтеральному питанию и использованию химически дефинированных питательных смесей. Особое внимание уделено вопросам ранней диагностики и терапии неврологических расстройств у детей с перинатальной патологией. Рассмотрены медико-социальные аспекты воспитания детей с данной патологией.

Для акушеров, педиатров и психоневрологов.

В книге 55 рисунков, 40 таблиц, список литературы — 194 названия.

Рецензент — профессор *М. Ф. Доцкина*

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Зав. редакцией *В. С. Залевский*

Редактор *С. А. Симкина*

Художественный редактор *Н. А. Гурова*

Оформление художника *И. М. Ивановой*

Технический редактор *Н. К. Петрова*

Корректор *Л. Ф. Егорова*

ИБ № 3410

Сдано в набор 02.09.83. Подписано к печати 26.12.83. Т—08735. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Бумага типографская № 1. Гарнитура обыкновенная. Печать высокая. Усл. печ. л. 14,28; 14,49 усл. кр. отт. Уч. изд. л. 15,37. Тираж 25 000 экз. Заказ 1586. Цена 1 р. 60 к.

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

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

П $\frac{4124000000-151}{039(01)-84}$ 226—84

© Издательство «Медицина» 1984

ОГЛАВЛЕНИЕ

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ	5
ПРЕДИСЛОВИЕ	7
Глава I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕДОНОШЕННОСТИ И РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА	9
Факторы риска недонашивания и рождения детей с низкой массой тела. <i>Г. Эггерс, С. Хол- лбейм</i> (ГДР)	9
Система наблюдения и обслуживания бере- менных и ее применение в практике <i>Е. П. Йс- сель</i> (ГДР)	24
Глава II. ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ	42
Причины гипоксии <i>Т. П. Жукова</i> (СССР). <i>Х. Плат</i> (ГДР), <i>Л. Д. Мочалова</i> (СССР)	42
Структурные изменения мозга <i>Т. П. Жукова,</i> <i>Е. И. Знаменская, Н. Г. Паленова</i> (СССР)	45
Биохимические нарушения мозга <i>Т. П. Жу- кова, Е. Г. Сорокина</i> (СССР), <i>Х. Плат, И. Рих- тер</i> (ГДР)	83
Глава III. ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ГИПОКСИИ	104
Нарушение кислородного гомеостаза и его коррекция <i>А. Г. Антонов</i> (СССР), <i>Х. Плат</i> (ГДР)	104
Нарушение кислотно-щелочного гомеостаза и его коррекция <i>А. Г. Антонов</i> (СССР), <i>В. Гейне</i> (ГДР)	111
Нарушения мозгового кровообращения и их коррекция <i>Д. А. Ходов, Л. Д. Мочалова</i> (СССР)	123
Изменения состава спинномозговой жидкости при перинатальных нарушениях <i>Д. Хобуш</i> (ГДР)	130
Глава IV. ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	141
Особенности желудочно-кишечного тракта у детей с перинатальной патологией <i>Г. В. Яцык,</i> <i>С. Г. Грибакин</i> (СССР), <i>В. Гейне, Х. Плат</i> (ГДР)	141
Энтеральное питание детей с перинатальной патологией <i>Г. В. Яцык, С. Г. Грибакин</i> (СССР), <i>В. Гейне, Х. Плат</i> (ГДР)	150
Химически дефинированные питательные смеси для новорожденных и грудных детей <i>И. Рихтер, В. Гейне, Х. Плат</i> (ГДР)	156

Глава V. ДИНАМИКА СИМПТОМОВ И СИНДРОМОВ ПОСЛЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ Ю. Кюльц (ГДР)	165
Глава VI РОСТ И РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	174
Прогноз развития детей, родившихся с малой массой тела Г. Эггерс (ГДР), Е. П. Бомбардинова (СССР), К.-Д. Вагнер, Е. Буль, М. Виггер (ГДР)	174
Выявление отклонений в развитии у детей раннего возраста. Особенности воспитания детей с задержкой развития К.-Д. Вагнер, Г. Эггерс (ГДР)	188
Глава VII. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ	201
Этиология, диагностика и лечение судорожных приступов в детском возрасте Ю. Кюльц, Э. Роман, Д. Хобуш (ГДР)	201
Врожденная гидроцефалия: диагностика и лечение Н. А. Морозова (СССР), Э. Роман (ГДР)	223
Принципы наблюдения за детьми группы риска Ю. Кюльц (ГДР), В. В. Лебедев (СССР), Б. Вестфаль, Д. Шеебке (ГДР)	239
Глава VIII. ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ Е. И. Знаменская (СССР)	254
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	260
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	263

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

- АНТОНОВ А. Г.** — доктор медицинских наук, руководитель отдела интенсивной терапии новорожденных Всесоюзного научно-исследовательского центра по охране здоровья матери и ребенка МЗ СССР
- БОМБАРДИРОВА Е. П.** — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР
- БУЛЬ Е. (BUNL E.)** — доктор медицины, сотрудник педиатрической клиники Университета им. В. Пика, г. Росток, ГДР
- ВАГНЕР К.-Д. (WAGNER K.-D.)** — доктор педагогических наук, доцент педиатрической клиники Университета им. В. Пика, г. Росток, ГДР
- ВЕСТФАЛЬ Б. (WESTPHAL B.)** — научный сотрудник педиатрической клиники Университета им. В. Пика, г. Росток, ГДР
- ВИГГЕР М. (WIGGER M.)** — доктор медицины, старший врач нефрологической клиники Университета им. В. Пика, г. Росток, ГДР
- ГЕЙНЕ В. (HEINE V.)** — доктор медицинских наук, профессор; заместитель директора педиатрической клиники Университета им. В. Пика, г. Росток, ГДР
- ГРИБАКИН С. Г.** — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института питания АМН СССР
- ЖУКОВА Т. П.** — доктор биологических наук, руководитель лаборатории экспериментальной патологии мозга Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР
- ЗНАМЕНСКАЯ Е. И.** — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР
- ИССЕЛЬ Е. (ISSEL E.)** — доктор медицинских наук, старший врач акушерской клиники Университета Мартина Лютера, г. Галле-Виттенберг, ГДР
- КЮЛЬЦ Ю. (KULZ J.)** — доктор медицинских наук, профессор, директор педиатрической клиники Университета им. В. Пика, г. Росток, ГДР
- ЛЕБЕДЕВ Б. В.** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психоневрологии Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР
- МОЧАЛОВА Л. Д.** — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР
- ПАЛЕНОВА Н. Г.** — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР

- ПЛАТ Х. (PLATH CH.) — доктор медицины, старший врач педиатрической клиники Университета им. В. Пика, г. Росток, ГДР
- РИХТЕР И. (RICHTER I.) — доктор медицины, старший врач педиатрической клиники Университета им. В. Пика, г. Росток, ГДР
- РОМАН Э. (ROMANN E.) — доктор медицинских наук, доцент, старший врач педиатрической клиники Университета им. В. Пика, г. Росток, ГДР
- СОРОКИНА Е. Г. — младший научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР
- СТУДЕНИКИН М. Я. — академик АМН СССР, профессор, директор Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР
- ХОБУШ Д. (HOBUSCH D.) — доктор медицины, научный сотрудник педиатрической клиники Университета им. В. Пика, г. Росток, ГДР
- ХОДОВ Д. А. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института МЗ РСФСР
- ХОЛЛБЕЙМ С. (HOLLBEIM S.) — доктор медицины, сотрудник педиатрической клиники Университета им. В. Пика, г. Росток, ГДР
- ШВЕБКЕ Д. (SCHWEBKE D.) — доктор медицины, научный сотрудник педиатрической клиники Университета им. В. Пика, г. Росток, ГДР
- ЭГГЕРС Г. (EGGERS G.) — доктор медицинских наук, профессор; заместитель директора педиатрической клиники Университета им. В. Пика, г. Росток, ГДР
- ЯЦЫК Г. В. — доктор медицинских наук, руководитель отделения для новорожденных и недоношенных детей Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР
- МОРОЗОВА Н. А. — кандидат медицинских наук, врач психоневрологического отделения Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР

ПРЕДИСЛОВИЕ

Интерес к вопросам перинатальной патологии постоянно растет. Известно, что под влиянием различных вредных факторов возникают нарушения взаимоотношений между организмом беременной и плодом, что приводит к изменению течения беременности и нарушению родовой деятельности.

В этих условиях может возникать ряд врожденных болезней, преждевременное прерывание беременности, рождение недоношенных детей и детей с проявлениями гипоксии. Это приводит к повышению показателя ранней неонатальной смертности и увеличению числа детей с различными поражениями нервной системы, составляющими основную причину их инвалидизации.

Совместно с сотрудниками Педиатрической клиники Университета им. В. Пика г. Ростова (ГДР) НИИ педиатрии АМН СССР проводит эпидемиологические исследования с целью выявления этиологических факторов возникновения перинатальной патологии, определяет группы риска детей, изучает механизмы действия различных вредных факторов, в том числе и кислородной недостаточности, на развитие мозга плода, ранние проявления возникших поражений мозга, пути их распознавания и своевременной терапии. Большое место в этих исследованиях занимает изучение последствий перинатальных повреждений — динамика симптомов и синдромов, в частности судорожного синдрома, врожденной гидроцефалии, детский церебральный паралич и др. Ведется разработка вопросов питания детей с перинатальной патологией.

В настоящей монографии обобщены многолетние исследования советских и немецких неонатологов и невропатологов, биологов, биохимиков и других специалистов и накопленный клинический опыт авторов. В ней по-новому раскрывается сущность перинатальных повреждений и описываются наиболее современные методы лечения. Мо-

нография пополнит пока еще немногочисленную научную и клиническую литературу по перинатальной патологии.

«Перинатальная патология» может быть полезным руководством для исследователей и различных специалистов, акушеров, педиатров-неонатологов, детских невропатологов, а также для широкого круга практических врачей.

М. Я. Студеникин

akusher-lib.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕДОНОШЕННОСТИ И РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

ФАКТОРЫ РИСКА НЕДОНАШИВАНИЯ И РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Г. Эггерс, С. Холлбейм

В результате большого числа исследований было установлено, что в этиологии перинатальной заболеваемости и смертности решающую роль играют социальные условия жизни родителей, патология беременности и родов и послеродовые заболевания ребенка. Определенное значение имеют также недостатки организации медицинского обслуживания. В связи с этим возникла необходимость в эпидемиологических исследованиях структуры социальных и клинических условий возникновения факторов риска в перинатальном периоде. С начала 60-х годов такие исследования проводятся как в социалистических, так и в других странах с учетом специфических проблем соответствующего государства.

При составлении специальной анкеты для эпидемиологических исследований мы исходили из того, что на организм беременной влияют не только медицинские, но и социальные факторы, поэтому следует учитывать 1) гормональные, 2) эндометриальные, 3) механические и 4) психогенные факторы.

Мы стремились проанализировать информацию, касающуюся причин недоразвития и нарушения процессов созревания (табл. 1). Основной целью исследования являлось улучшение медико-социальной помощи беременным в женских консультациях.

Результаты, полученные при проведении двух важных для практики ретроспективных исследований (с числом наблюдения 7000 и 17 000) и одного проспективного исследования (1000 наблюдений) структуры перинатальных факторов риска и их связи с патологией беременности, были переданы ответственным органам здравоохранения для пересмотра системы обслуживания беременных. Надо отметить, что если в результате этих усилий удастся снизить число преждевременных родов и вместе с тем частоту

Таблица 1

Частота рождения детей с низкой массой тела (2500 г и меньше) среди общего числа новорожденных и живорожденных в ГДР в 1967—1979 гг.

Годы	Новорожденные, %	Живорожденные, %	Пол	
			мужской, %	женский, %
1967	5,9	5,5	5,3	6,6
1968	6,0	5,6	5,5	6,6
1969	6,3	5,8	5,8	6,8
1970	6,4	5,9	5,8	7,0
1971	6,3	5,9	5,8	6,9
1972	6,3	5,9	5,2	6,5
1973	6,8	6,4	5,8	7,0
1974	6,6	6,3	5,7	7,1
1975	6,7	6,4	5,7	7,1
1976	6,8	6,5	5,8	7,2
1977	6,6	6,3	5,6	7,0
1978	6,9	6,6	6,0	7,4
1979	6,6	6,8	5,7	7,0

случаев пре-, интра- и постнатальной патологии новорожденных с низкой массой тела при рождении, то можно будет рассчитывать на значительное сокращение объема диспансерного обслуживания этих детей. Однако этот объем нельзя точно предвидеть, как, например, число специальных школ для неполноценных детей. Поэтому основное внимание следует сконцентрировать на интенсивном профилактическом обслуживании беременных и новорожденных «группы риска», т. е. той группы, в которой наблюдаются повышенные перинатальная смертность и частота случаев патологии нервной системы.

Эпидемиологические исследования позволяют получить важную информацию для улучшения социально-политической программы. Необходимо продолжение таких исследований для получения материалов, которые позволят прогнозировать ситуацию в 1981—1985 гг.

Процент детей, родившихся с низкой массой тела, за последние 12 лет в ГДР хотя и незначительно, но все же повысился (см. табл. 1). Отмечается также увеличение процента детей «очень большого риска»: дети, родившиеся с массой тела менее 1501 г в 1976 г. составили 1% от общего числа новорожденных с низкой массой тела. Из этого вытекает необходимость в расширении наших знаний относительно причин невынашивания беременности и преждевременных родов.

Из литературы, посвященной недоношенным детям [144], известно, что причиной недонашивания или гибели ребенка могут быть как отдельные факторы риска, так и их сочетание, например, многократные роды, неблагоприятная социальная среда, неадекватное поведение матери, мать-одиночка; однако эти факторы лишь незначительно повышают риск рождения недоношенного ребенка. В отличие от этого в табл. 2 приведены такие факторы риска, которые повышают риск рождения ребенка с низкой массой тела в 2 раза, причем в этих случаях также имели место дополнительные факторы риска.

Таблица 2

Зарегистрированные факторы, повышающие риск рождения ребенка с низкой массой тела в два раза и позволяющие определить прогноз

-
1. Многоплодная беременность
 2. Плацента praevia
 3. Кровотечения во II и III триместрах беременности
 4. Кровотечения, похожие на менструацию, в I триместре беременности
 5. Преждевременные роды в анамнезе
 6. Курение матери (15 сигарет и больше в день)
 7. Тяжелые заболевания печени в период беременности
 8. Лапаротомия в период беременности
-

Несмотря на успехи современной перинатальной медицины, ожидаемого значительного снижения перинатальной смертности не наблюдалось. Однако отмечено изменение структуры факторов риска. Снизилась смертность родившихся в срок и рождаемость недоношенных детей с массой тела ниже 1000 г, но повысилась рождаемость недоношенных детей с массой тела более 1000 г и увеличилось число осложненных родов; поэтому показатель смертности снизился незначительно [105]. Рост рождаемости недоношенных детей с массой тела более 1000 г отчасти является результатом успешной борьбы с абортми, процент новорожденных с низкой массой в перинатальной смертности все еще составляет около 80% [182]. Доля тяжелых церебральных травм, в особенности при очень низкой массе, почти в 3 раза превышает эти показатели для детей с более высокой массой тела [63]. Поэтому основная задача службы родовспоможения — снизить рождаемость детей с очень низкой массой, т. е. менее 1500 г.

Программа определения степени риска

В 1969 г. Papiernik опубликовал разработанную им систему определения степени риска преждевременных родов. В 1972 г. Saling представил аналогичный, но более подробный перечень факторов риска на основе предшествующих работ [141, 182].

Авторы разделили важные факторы риска на этиологические группы с примерно одинаковым характером риска. Факторы оценивались в баллах и по их сумме определялась степень риска рождения ребенка с низкой массой. Существуют и другие предложения в этом плане, выдвинутые рядом авторов [105, 157]. Выявленные ими факторы риска имеют различную релевантность, и, следовательно, различную оценку. Они считают, что прогноз рождения 84% всех новорожденных с низкой массой можно определить, если 58% всего населения будет охвачено оценкой.

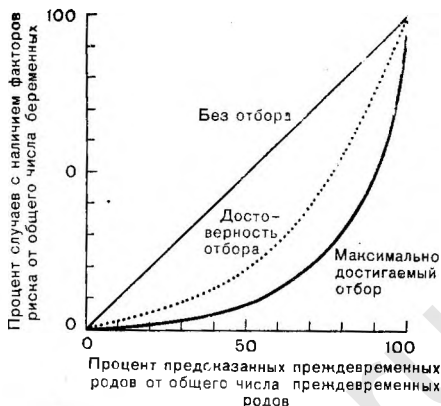
По мнению Thalhammer, для оценки необходимо иметь сведения о 35% беременных. Сходные данные приводят и некоторые другие исследователи [170].

Issel и соавт. [100] считают, что если процент новорожденных с низкой массой составляет около 6%, то анализ всего материала позволил бы правильно предсказать исход в 95% случаев; около 10% беременных следовало бы отнести к группе риска.

Наиболее информативные данные, полученные в результате упомянутых выше исследований, приведены на рис. 1. На оси абсцисс представлен процент правильно предсказанных преждевременных родов от общего числа преждевременных родов. На оси ординат — процент случаев с наличием факторов риска от общего числа беременных.

Прямая $y=x$ означает, что исследование проводилось без специального отбора. В группе беременных с факторами риска в этом случае столько же преждевременных родов, сколько и у беременных без факторов риска. Поле между обеими кривыми (сплошной и пунктирной) отражает практические возможности применения полученных результатов для предсказания преждевременных родов. Из рис. 1 видно, что в настоящее время возможность улучшения этих показателей пока отсутствует (факторы риска оценены с помощью дискретного анализа). Нам еще не ясны непосредственные причины большого числа преждевременных родов, поэтому абсолютно правильное их пред-

1.
Оценка показателей, применяемых в первой трети беременности для предсказания рождения ребенка с низкой массой.



сказание в начале беременности невозможно. Мы считаем, что в ГДР нецелесообразно выделять группу «беременные с факторами риска» для интенсивного наблюдения; необходимо обслуживать всех беременных на самом высоком современном уровне медицины.

Вместе с тем необходимо своевременно выявлять предрасположенность к преждевременным родам при наличии даже минимальных факторов риска. Это предусмотрено новым положением об обслуживании беременных (апрель 1978 г.).

Мы рекомендуем выявлять факторы риска по анкетам опроса беременных, но не суммировать «баллы риска», а в каждом отдельном случае продумывать комплекс мер для сохранения беременности. В большинстве случаев они заключаются в более частых обследованиях и снижении физической нагрузки. Госпитализация и медикаментозная терапия показаны лишь тогда, когда доявляются первые клинические признаки преждевременных родов.

Применение токолитических препаратов на основании одних только анамнестических данных оправдано лишь в редких случаях. При выборе метода лечения нельзя исходить лишь из общей суммы «баллов риска». Тем не менее изучение этих показателей помогает в анализе эпидемиологических связей; для решения других проблем может быть использована модель математических расчетов. С ее помощью можно также дать количественную оценку влиянию профилактических мероприятий.

Описанный выше анализ «факторов риска» перспективен, однако решать эту проблему трудно вследствие много-

плановости причин преждевременных родов. В качестве факторов наряду с соматическими и психическими моментами следует учитывать влияние окружающей среды, в особенности социально-экономических факторов. Кроме того, развитие медицины, изменения структуры популяции и образа жизни приводят к изменению эпидемиологии преждевременных родов. Поэтому трудно сравнивать данные отдельных клиник и разных стран вследствие существующих различий в терминологии, показателях и т. д. [100]. Однако показатели, разработанные для профилактических программ, можно использовать для определения частоты факторов, влияющих на вероятность рождения ребенка с низкой массой. На основании анализа данных наших эпидемиологических исследований можно сделать вывод, что при квалифицированном наблюдении за беременными долю новорожденных с пониженной массой можно сократить на одну треть. К такому же выводу пришли и другие авторы.

Ряд исследователей в своих работах [130, 144, 167] неоднократно указывали на принципиальную важность наблюдения за беременными и необходимость реорганизации системы наблюдения. Авторы считают удобной предложенную Eggers и Issel группировку причин преждевременных родов:

1) причины, определяемые нарушением функциональных процессов (многоплодная беременность, преждевременные схватки, аномалии строения матки и т. п.);

2) причины, которые непосредственно привели к рождению ребенка с низкой массой, но механизм действия которых еще не ясен (инфекционные заболевания, эмбриопатии, недостаточность плаценты и т. п.);

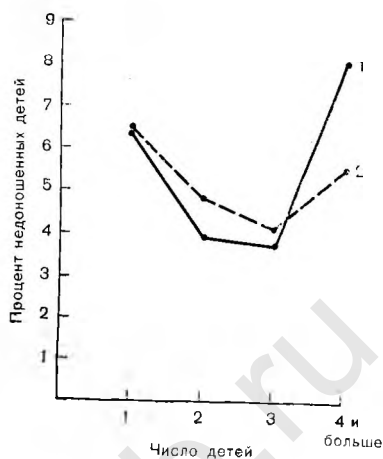
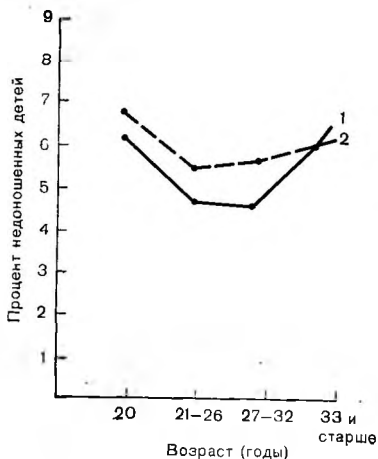
3) факторы, отягощающие анамнез (предшествующие выкидыши, состояние после аборта и т. п.).

В последние годы большое внимание уделяется изучению социально-экономических причин рождения детей с низкой массой. К ним, в частности, относятся жилищные условия матери, ее рабочие нагрузки, образование, питание, потребление возбуждающих средств, спиртных напитков, табака, возраст, происхождение и семейное положение. Перечисленные причины можно разделить на социально-экономические факторы жизни, факторы материальных условий труда и факторы культуры и межличностных отношений. Таким образом, делаются попытки изучить закономерность воздействия общественной среды на состояние беременных [150].

Профессиональные вредности

Сначала мы исследовали влияние продолжительности рабочего времени в период беременности на длительность беременности и массу тела новорожденного. Изучались работающие полный, неполный рабочий день и домашние хозяйки. Анализируя данные начала 70-х годов, удалось установить, что между работающими женщинами и домашними хозяйками достоверной разницы в частоте преждевременных родов нет, в то время как в 60-е годы у работающих женщин отмечался повышенный риск преждевременных родов. Некоторые исследователи объясняют это существенным ростом образовательного уровня женщин, в особенности работающих (среди них более половины закончили 10 классов, а среди домашних хозяек — только $\frac{1}{3}$). Ряд авторов указывают на относительно частое рождение детей с низкой массой у домашних хозяек и женщин умственного труда в противоположность женщинам-работницам. В то же время при изучении коллектива работающих женщин не было обнаружено случаев рождения детей с низкой массой. Это связано по-видимому, с уровнем образования, который у работающих матерей значительно выше, чем у неработающих.

Ряд авторов исследовали влияние трудовой деятельности матери на исход беременности [46, 126, 193, 194]. Многие из них пришли к выводу, что у работающих женщин относительно чаще рождаются дети с пониженной массой, чем у домашних хозяек. При этом особым фактором риска считается тяжелый физический труд [60, 98]. Такое противоречие отражает многофакторность трудовой деятельности, которая включает ряд моментов: образовательный уровень, работа до беременности, условия труда, наличие тройной нагрузки: работа — домашняя нагрузка — беременность и др. Поэтому необходимо учитывать взаимодействие этих факторов с другими. По нашему мнению, характер и объем труда, а также квалификация имеют большое значение как факторы риска преждевременных родов [179]. Среди работающих матерей (из-за тройной нагрузки) может иметь место более частое рождение детей с низкой массой. Нужно также учитывать нагрузку в пути на работу и с работы. Следовало бы добиться снижения нагрузки на беременных при выполнении работы стоя. Условия труда зависят от самой работающей, а также от предприятия (строгие правила охраны и гигиены труда, т. е. конкретные условия на рабочем месте).



2. Число преждевременных родов у матерей разного возраста, занятых полный и неполный рабочий день.

1 — неполный рабочий день; 2 — полный рабочий день.

3. Процент рождения недоношенных детей у матерей, занятых полный и неполный рабочий день, в зависимости от числа родов.

1 — неполный рабочий день; 2 — полный рабочий день.

В заключение можно сказать, что связь между профессиональной деятельностью и преждевременными родами выяснена также не полностью. Результаты наших исследований показывают, что значение имеет не сама профессия, а сумма нагрузок. Мы согласны с теми авторами, которые обратили внимание на отрицательное влияние тяжелого физического труда и работы стоя. Нужно учитывать также такие факторы риска, как плохие жилищные условия, низкий уровень образования и отсутствие квалификации. Некоторые, однако, считают [46], что для матери и ее будущего ребенка представляют опасность только определенные профессии.

Для дальнейшего исследования важно разработать профессиограммы. Некоторые авторы указывают на необходимость сокращения рабочего дня в период беременности до 6 ч при определенных показаниях (рис. 2 и 3).

Жилищные условия

Многие авторы включают понятие «жилищные условия» в общий социальный статус, куда входят также профессия супруга и его социальное положение [110]. Существует

мнение, что место жительства (т. е. город или село), так же как и профессия и национальность беременной, не оказывают влияния на частоту рождения детей с низкой массой. Наши исследования позволили установить, что проживание в населенном пункте с числом жителей менее 500 человек следует считать фактором, оказывающим определенное влияние (затрудняется организация наблюдения). В более плотно заселенных районах разница между городом и селом незначительна; в местах с небольшой плотностью проживания в сельской местности может стать отягощающим фактором. Несомненно, что играет роль децентрализация женских консультаций и централизация родильных домов и отделений. Так, например, в округе Карл-Маркс-Штадт с большой плотностью населения беременные из соседних малых городов и деревень работают на промышленных предприятиях города и состоят на учете в городских женских консультациях. Здесь отсутствует упомянутый выше отягощающий фактор, который может повысить частоту рождения детей с низкой массой. Жилищные условия нельзя рассматривать изолированно, а лишь в комплексе с общим социальным статусом беременной.

Уровень образования

Наши исследования позволили нам установить, что еще более значительный, статистически достоверный риск рождения детей с низкой массой существует у беременных, имеющих только 8 классов образования или закончивших учебные заведения для умственно отсталых, поскольку это связано с приобретением профессии, характером поведения, тяжестью физической нагрузки. Многие авторы также отмечают повышенный риск для беременных с низким уровнем образования; некоторые из них [100, 136] считают уровень образования и профессию беременной важным социальным фактором. Нездоровый образ жизни в период беременности и непонимание необходимости медицинского наблюдения являются лишь частью факторов риска в этой группе. Отдельные авторы изображают влияние этих факторов в виде следующей цепочки: социальная характеристика — типичная манера поведения — биологический результат.

Именно в этой группе психологическое воздействие в сочетании с постоянным наблюдением позволяет добиться наилучших результатов. Большая разница между социаль-

ными группами отмечается в несоциалистических странах; в ГДР она проявляется в значительно меньшей степени. Это, вероятно, связано с ростом уровня образования. Некоторые авторы не считают социальный статус особенно важным. Другие, напротив, в своих работах уделяют «социальным классам» особое внимание. Наши исследования показали явное влияние уровня образования родителей на частоту рождения детей с низкой массой. Риск рождения такого ребенка повышается на $\frac{1}{3}$, если родители закончили 8 классов и меньше. Мы отметили также, что при уровне образования отцов ниже 8 классов частота рождения детей с низкой массой значительно возрастает.

Возраст родителей

Прежде всего мы исследовали влияние разницы в возрасте родителей на массу тела новорожденного. В тех случаях, когда отец был более чем на 10 лет старше матери ребенка, частота рождения детей с низкой массой была более высокой. Самый низкий процент новорожденных с низкой массой отмечен при возрасте матери от 20 до 34 лет и при возрасте отца от 25 до 30 лет. При возрасте отца моложе 20 лет процент таких детей значительно больше [175]. Возраст отца 18 лет и моложе, а также 50 лет и старше следует рассматривать как особый фактор риска. Л. С. Персианов и соавт. определили пределы риска для исхода беременности в зависимости от возраста отца — моложе 20 лет и старше 40 лет [24].

У слишком молодых родителей факторы риска носят обычно комплексный характер и включают в себя социально-экономическое положение, манеру поведения и зрелость личности, образовательный и профессиональный статус, особенности течения беременности и родов. Проблемы очень молодой первородящей описаны ниже.

Семейное положение

Семейное положение как социально-демографический фактор имеет медицинские и социальные аспекты. Так, например, число заключаемых браков в ФРГ постоянно снижается, а число внебрачных новорожденных в таком же объеме увеличивается. С точки зрения статистики это означает, что со снижением числа зарегистрированных браков факторы риска во время беременности и родов, а вместе с ними и перинатальная смертность имеют тенден-

цию к росту, так как перинатальная смертность внебрачных новорожденных более высокая [97]. В нашей социалистической стране положение женщины в обществе таково, что отсутствие зарегистрированного брака вряд ли может иметь значение, тем более что в ГДР с 1972 г. женщина имеет право решать вопрос о сохранении беременности, однако положительное влияние прочного социального статуса и полноценной семейной жизни подтверждают все наши авторы. В группах «разведенные», «вдовы» мы констатировали значительную частоту рождения детей с пониженной массой. В отличие от этого у матерей, не состоящих в браке (в возрасте моложе 25 лет), мы не обнаружили тенденции к повышению частоты рождения таких детей. В то же время другие авторы приводят для не состоящих в браке или разведенных, раздельно живущих и вдов значительно большую частоту рождения детей с низкой массой. Из советских авторов Л. С. Персианинов и его сотрудники приводят сходные результаты.

Ряд исследователей [179, 181] разделяют женщин в зависимости от семейного положения только на замужних и незамужних, причем для женщин второй группы они установили значительно большую частоту рождения детей с низкой массой. Однако при этом не учитывался возраст матерей, поэтому, возможно, этот результат недостоверен. Важно также отношение женщины к беременности и поведение во время нее. Поэтому необходимо включать женщин, не желавших беременности, в группу риска. Сюда относятся прежде всего те беременные, которым было отказано в прерывании беременности из-за ее большого срока (свыше 12 нед), или те, которые затем отдали своих детей в детский дом или на усыновление. Мы изучили также вопрос, в какой мере отрицательное отношение к ожидаемому ребенку связано с преждевременными родами как у домашних хозяек, так и у работающих. По нашим данным, преждевременные роды у женщин, которые ждали ребенка с радостью, составили 5,5%, а у тех, кто не хотел рождения ребенка, — 10,2%. Причем в последней группе чаще встречаются домашние хозяйки — 8,6%. Работающие женщины только в 5,3% случаев отрицательно относились к будущему ребенку.

Можно сделать вывод, что более прочное социальное положение и более высокий уровень образования работающих гораздо реже сочетается с нежеланием иметь ребенка. В результате проведения социальной политики, способствующей укреплению семьи, нежелание иметь ребенка

стало исключением. Заслуживает внимания довольно высокая частота отказов иметь очередного ребенка при многодетности. Существенным фактором, влияющим на течение беременности, является возраст женщины. В литературе прослеживается тенденция выделять две группы беременных, наиболее подверженных влиянию факторов риска: 1) юные беременные (моложе 18 лет) с повышенным риском позднего токсикоза [69], рождения ребенка с низкой массой тела [124, 163], перинатальной смерти плода [95]; 2) «старая» первородящая (старше 35 лет) с повышенным риском рождения ребенка с низкой массой тела [187, 123], влияния предшествующих аборт, осложнений в период беременности, таких как токсикоз, сахарный диабет, оперативное родоразрешение, хроническая недостаточность плаценты, затяжные роды (более 12 ч), перинатальная смерть плода и т. д. [114].

Самый благоприятный для родов возраст — от 18 до 30 лет. Установлено [39, 66], что у матерей моложе 20 лет доля новорожденных с низкой массой тела примерно на половину выше, чем у матерей в возрасте 20—29 лет. Некоторые авторы считают [63], что самый высокий процент детей с низкой массой тела наблюдается у матерей старше 36 лет, в то время как другие [194] полагают, что этот процент наиболее высок в группе матерей моложе 20 лет. Наши исследования позволили сделать следующий вывод: относительно большой риск рождения ребенка с низкой массой тела существует у беременных моложе 20 лет; у матерей в возрасте 20—29 лет этот риск незначителен, а у беременных 30 лет и старше этот риск вновь возрастает.

В целом можно отметить, что многие личные, социально-экономические, анамнестические и другие показатели зависят от возраста. Порядковый номер родов связан со всеми этими факторами и должен обсуждаться вместе с ними.

Курение во время беременности

При изучении влияния курения в период беременности мы сравнивали группы курящих, некурящих и редко курящих. При этом мы выявили значительно более высокую частоту рождения детей с низкой массой тела у курящих. О влиянии курения на течение беременности издано огромное количество литературы. Частота курения у беременных, в соответствии с разными источниками, составля-

ет от 10 до 48% [158]. По данным наших исследований, включавших 1000 наблюдений, доля курящих составляет 16,7%. Многие авторы указывают на тормозящее влияние курения на развитие плода.

Уменьшение массы тела детей с внутриутробной гипотрофией составляет в среднем 150—250 г (иногда до 300 г) [150], причем оно не зависит от периода беременности, в котором женщина курила, но зависит от числа выкуренных после 4-го месяца беременности сигарет. У курящих следует предполагать более частые случаи самопроизвольных аборт, преждевременных родов и мертворождений. Вероятность завершения беременности самопроизвольным аборт или рождением мертвого ребенка среди курящих примерно в два раза больше, чем среди некурящих. Однако курение до беременности не оказывает влияния на массу новорожденного. Мы установили, что ежедневное различное по интенсивности курение отца (более 10 сигарет в день) является важным пренатальным фактором риска рождения ребенка с низкой массой тела. Если беременная курит сама более 15 сигарет в день, то этот риск увеличивается в два раза и более.

Изучается также проблема пороков развития у детей тех матерей, которые курили во время беременности. Так, некоторые авторы сообщают о весьма часто встречающихся аномалиях развития сердца и носоглотки у детей таких матерей. По-разному оценивается влияние курения на показатель перинатальной смертности. Повышение этого показателя при курении беременных выявили многие исследователи, хотя другие этого не отметили [158]. Ряд авторов исследовали влияние курения отца на показатель перинатальной смертности (на материале 5200 наблюдений). Они отметили, что следует ожидать увеличения перинатальной смертности, если отец выкуривает более 10 сигарет в день. Тяжелые пороки развития, отражающиеся на судьбе детей, в два раза чаще встречаются среди детей, отцы которых являются заядлыми курильщиками. В связи с этим следует упомянуть, что есть данные о снижении числа мобильных сперматозоидов в зависимости от числа выкуриваемых сигарет при одновременном увеличении числа патологически измененных сперматозоидов.

Патогенетические механизмы нарушения перинатального развития плода могут быть различными. Ряд авторов предполагают (в случае особой предрасположенности) развитие никотиновой артериопатии плаценты, приводящей к

тем же результатам, что и повышенное артериальное давление. Другие авторы также говорят о пониженном кровоснабжении плаценты. В связи с этим подчеркивается особое соматопсихическое состояние курящих беременных. Проблема курения во время беременности связана с очень многими индивидуальными факторами риска (эндогенными и экзогенными), поэтому изолированно оценить влияние курения трудно. Можно установить связь с возрастом, местом жительства (большие города) и образом жизни, потреблением возбуждающих продуктов питания и лекарственных препаратов, семейным положением, профессией, социальным статусом и т. д. Определенное значение придается психосоциальным аспектам курения. По данным некоторых исследователей, чаще всего курят незамужние, бездетные, много работающие женщины в возрасте до 25 лет, имеющие коэффициент интеллекта 100, а также женщины, которые принимают гормональные противозачаточные средства.

В заключение следует отметить, что мы должны более эффективно проводить индивидуальную воспитательную работу по борьбе с курением и в первую очередь среди детей и молодежи.

Проблема ЕРН¹-токсикоза беременности

Токсикоз второй половины беременности относится к самым частым осложнениям беременности и нередко обуславливает низкую массу тела новорожденного. Частота появления токсикоза беременности (без судорог) составляет от 3 до 10%, а с эклампсией — 0,05—0,1%. При этом отмечаются социальные, расовые и географические различия (с колебаниями от 3,6 до 36%).

Примерно в 50% случаев токсикоз связан с предшествующими заболеваниями сосудов и почек. У 20% таких женщин можно предположить развитие позднего токсикоза беременности. От 20 до 30% случаев перинатальной смерти связаны с ЕРН-токсикозом беременности.

Нарушение маточно-плацентарного кровообращения при токсикозе, например, преждевременная отслойка плаценты, ее недостаточность, выкидыш, внутриутробная гибель плода или сниженная масса тела плода рассматриваются как последствия токсикоза беременности [103, 119].

¹ Е — отеки, Р — протеинурия, Н — гипертония.

Из этого следует сделать вывод о необходимости раннего распознавания инфекционных поражений мочеполовых органов (с детского возраста), их своевременного лечения и предупреждения тяжелых форм; это важно в дальнейшем для профилактики тяжелых форм токсикоза беременности.

Пока единой классификации ЕРН-токсикоза не существует. Это значительно затрудняет сравнение результатов, полученных разными исследователями. Некоторые авторы считают, что по наличию одних только отеков нельзя прогнозировать тяжелые последствия для матери и ребенка. Исследователи из ФРГ [13] наличие всех симптомов — отеков, протеинурии и гипертонии отметили только у 0,4% беременных. Лишь у 4% имелись два из этих симптомов (почти всегда одним из них были отеки). Перинатальная смертность составляла 21% при наличии всех симптомов ЕРН-токсикоза, 6% — при двух симптомах и 5% — при наличии одного из них.

Мы установили увеличение частоты рождения детей с низкой массой тела у матерей с повышением диастолического давления более 90 мм рт. ст. и при наличии более одного симптома токсикоза. Другие авторы, напротив, полагают, что фактором, предрасполагающим к рождению ребенка с низкой массой тела, является не комплекс ЕРН-токсикоза, а отдельные его симптомы. Важность ЕРН-токсикоза как фактора риска рождения ребенка с низкой массой признается многими авторами [66 и др.].

В целом можно сказать, что ЕРН-токсикоз имеет важное значение как фактор риска. В связи с этим необходимо целенаправленное интенсивное наблюдение беременных, и при наличии у них пиелонефрита назначение специального лечения.

Нами обнаружена достоверная связь между низкой массой тела ребенка и кровотечениями в I и III триместрах беременности; при этом сделать вывод о прямой связи кровотечения в III триместре с началом преждевременных родов трудно. Мы анализировали только случаи кровотечения за некоторое время до наступления родов. Многие авторы расценивают ранние кровотечения как важный фактор риска рождения детей с низкой массой тела [125, 126 и др.]. Кровотечение повышает риск преждевременных родов в два раза и более. Увеличение перинатальной смертности — это последствие более высокой частоты преждевременных родов. Кровотечение во время беременности нельзя рассматривать как изолированный фактор рис-

ка, так как оно бывает тесно связано с возрастом, предшествующими абортами, истмико-цервикальной недостаточностью, аномалиями положения матки и плаценты, краевым прикреплением пуповины, массой тела до беременности, протеинурией, гипертонией и физическими нагрузками. Мау (1977) провел соответствующие исследования и пришел к выводу, что в любом случае, а особенно в первые месяцы беременности, появление кровотечения требует обстоятельного и интенсивного лечения; такая беременная нуждается в повышенном внимании.

Согласно данным литературы и результатам наших исследований, к беременным группы риска следует относить также тех, у кого имеется отягощенный анамнез, например, выкидыши, аборт и неоднократные преждевременные роды. Генетическое влияние также играет определенную роль.

На базе проведенных нами эпидемиологических исследований мы разработали систему наблюдения за беременными, у которых имеется риск рождения ребенка с низкой массой тела. Проверка этой системы показала ее эффективность. Описание ее представлено в следующем разделе.

СИСТЕМА НАБЛЮДЕНИЯ И ОБСЛУЖИВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В ПРАКТИКЕ

Е. П. Иссель

Назначение и задачи

Согласно эпидемиологическим данным, большинство внутриутробных осложнений в период беременности и во время родов наблюдается у женщин, имеющих определенные заболевания или живущих в неблагоприятных социальных условиях. Отсюда произошли понятия «беременность с риском» или «фактор риска».

При выделении отдельных факторов риска важно выявить те из них, которые имеют значение с клинической точки зрения с тем, чтобы своевременно принять необходимые меры.

Наша задача заключалась в анализе и классификации полученных нами данных по медицинскому обслуживанию беременных с тем, чтобы составить определенную систему их наблюдения для ее применения на практике.

Основные принципы организации системы обслуживания беременных

Основой для отбора факторов риска послужили наши исследования по эпидемиологии новорожденных с факторами риска в рамках проекта научных исследований по перинатологии (отдел эпидемиологии Министерства здравоохранения ГДР).

Из 6780 случаев, включенных в анализ, были отобраны те факторы риска, которые повышают риск рождения ребенка с низкой массой в 2 и более раза. Хотя в основу исследований был положен анализ большого объема зарубежной литературы, все же было необходимо провести собственные наблюдения в этом направлении для количественного учета географических и эпидемиологических особенностей ГДР.

Кроме того, были использованы также материалы Университетской гинекологической клиники в Берлине (Шарите), где уже долгое время проводятся наблюдения за плодом в период беременности [76, 77].

Структура системы обслуживания беременных

Сначала собирается подробный анамнез. Однако нередко беременные забывают упомянуть о важных заболеваниях, которыми они болели в течение жизни или считают их недостойными упоминания. Поэтому мы составили анкету (табл. 3), содержащую сведения о семейном, социальном, гинекологическом и соматическом анамнезе.

Таблица 3

Семейный анамнез и заболевания близких родственников

Инфекционные болезни (открытая форма туберкулеза, краснуха, возможно в детском саду, в школе или у соседей).

Наследственные заболевания (гемофилия, аномалии развития конечностей, позвоночника), сахарный диабет, нервно-психические заболевания.

Социальный анамнез

Семейное положение, жилищные условия, число детей в семье и их развитие, отношения внутри семьи (наличие разногласий, предполагаемый развод, раздельное проживание), уровень образования, профессия (приобретенная, фактическое занятие), характер работы (подъем и переноска грузов, работа с химическими ве-

ществами, нахождение по роду деятельности вблизи источников электрического тока, радиотрансляционных устройств, других электромагнитных полей, работа на фабриках-кухнях, в лабораториях, инфекционных отделениях, рентгеновских кабинетах, работа при высоких или низких температурах).

Сведения об отце ребенка.

Гинекологический анамнез

Осложнения при предшествующих родах, выкидыши, аборты.

Предшествующие или существующие (хронические) заболевания и состояния

Детские болезни (в особенности краснуха), болезни печени, сердца, почек, заболевания кроветворной системы, кровотечения, колебания артериального давления, заболевания мочевого пузыря, щитовидной железы, нервной системы, кишечника (тиф, дизентерия), кожи, легких (туберкулез), глаз, ЛОР-органов, переломы, несчастные случаи, бессознательные состояния, заболевания, потребовавшие оперативного вмешательства, венерические заболевания, переливания крови, токсоплазмоз, непереносимость определенных продуктов питания, лекарственных препаратов и средств бытовой химии.

Для получения быстрой информации о предусмотренных законом ограничениях работы по профессии с целью охраны здоровья беременных и вытекающих отсюда социальных мерах мы в табл. 4 приводим важнейшие раз-

Т а б л и ц а 4

Наиболее важные законодательные положения по охране труда беременных
(Кодекс законов о труде, действующий в ГДР с 1.01.1980 г.)

Право посещения беременными консультации в рабочее время.

Запрещение сверхурочной работы и работы в ночную смену (работа в выходные дни разрешается).

Запрещение работы на участках, где, по заключению врача, существует угроза для здоровья беременной и плода.

Возможность перевода на более легкую работу и сокращения продолжительности рабочего дня.

Беременные могут отказаться от работы в следующих случаях:

Когда работа связана с повышенными требованиями к безопасности, с горючими и взрывчатыми веществами, ядовитыми и токсическими веществами, в шахтах горной промышленности, при повышенном атмосферном давлении, высоких температурах.

Когда работа связана с механической вибрацией, вызванной пневмоинструментами.

При опасности инфицирования, обусловленной работой по профессии.

При изготовлении и переработке половых гормонов.

В зоне действия ионизирующих излучений.

При воздействии токсических газов, паров и пыли.

Когда работа осуществляется при температуре ниже -15°C .

Когда работа проводится в зоне действия электромагнитных полей.

При воздействии шума свыше 80 дБ.

При необходимости подъема или переноса тяжестей (допускается однократно не более 10 кг, многократно не более 5 кг).

На валке леса, штабелевании и переноске древесины.

На листоперевалочных и ручных перевалочных машинах.

При работе с сырьем в кожевенной промышленности.

При переработке щетины и шерсти животных (для предупреждения заболевания сибирской язвой).

При применении вредных для здоровья летучих негорючих растворителей для чистки и уборки помещений, если беременная имеет к ним повышенную индивидуальную чувствительность.

При работе по вождению малогабаритного транспорта.

Когда работа связана с вертолетами.

При возникновении спорных вопросов следует обращаться за консультацией к цеховому врачу, который обязан позаботиться о создании соответствующих условий на рабочем месте или о переводе беременной на другую работу. Вопросами охраны труда беременных также занимается Инспекция гигиены труда при районном (окружном) совете.

Дополнительная информация содержится в Положении о социальном обеспечении рабочих и служащих (Законодательный бюллетень ГДР, часть 1, № 35 от 2.12.1977 г. (например, если беременную нужно положить в больницу и супругу для этого необходимо получить освобождение от работы).

При необходимости в надзоре за детьми в возрасте до 3 лет его обеспечивают женские консультации; за детьми более старшего возраста — отдел борьбы с безнадзорностью.

дела действующего в ГДР законодательства. Соблюдение перечисленных здесь законов и положений гарантирует, что при работе беременной по профессии ее здоровье и здоровье плода не подвергаются дополнительному риску. О дополнительном риске, обусловленном влиянием факторов социальной среды, мы можем говорить только тогда, когда беременная подвержена чрезмерной нагрузке, например, когда речь идет о работающей матери-одиночке с несколькими детьми, отсутствии помощи в домашнем хозяйстве, осложнениях в супружеской жизни, больших затратах времени на дорогу к месту работы и т. д. [38].

Из анамнеза и течения беременности выявляется вероятность нарушения внутриутробного развития. В табл. 5

Таблица 5

Факторы риска, представляющие угрозу для плода, в особенности риска рождения ребенка с низкой массой тела

А. Наблюдение и лечение проводится в рамках региональной системы обслуживания беременных и в гинекологических клиниках

Предшествующее рождение ребенка (детей) с низкой массой. Установленная ранее недостаточность шейки матки.

Наличие более двух предшествующих спонтанных аборт.

Тяжелый физический труд, например в сельском хозяйстве (в этом случае необходим контроль за соблюдением законов об охране труда беременных).

Двойная нагрузка на мать-одиночку на работе и дома.

Категория женщин, окончивших специальную школу для умственно отсталых или окончивших 8-й класс с плохими отметками.

Возраст беременной меньше 18 лет.

Отсутствие профессии у беременной.

Наличие серьезных разногласий в семье (предполагаемый развод или раздельное проживание супругов).

Наличие у беременной пристрастия к курению, особенно опасно курение более 15 сигарет в день (необходимо сотрудничество с диспансерной медицинской сестрой для стимуляции прекращения курения).

Наличие легких соматических заболеваний (особенно анемий вследствие низкого содержания Hb).

Многоплодная беременность.

Аномалии расположения плаценты.

Кровотечения в период беременности.

Аномалии развития матки.

Состояние после оперативного вмешательства на матке.

Лапаротомия в период беременности.

Наличие не менее 5 родов в анамнезе.

Спортсменки высших разрядов, актрисы, балерины.

Б. Наблюдение проводится в перинатологическом центре

Гемолитическая болезнь плода (а также те случаи, когда необходимо проведение различных манипуляций и разрезов плодного пузыря).

Гидрамнион и другие случаи с обоснованным подозрением на аномалию развития.

Необходимость генетических исследований.

Наличие тяжелых заболеваний у беременной (порок сердца начиная со стадии II, сахарный диабет с обязательным введением инсулина, тяжелые токсикозы, заболевания почек, печени, легких, щитовидной железы с признаками ограничения функции).

Тяжелые травмы во время беременности.

Системная красная волчанка, миопатии, эпилепсия, коагулопатии.

Выявленное замедление внутриутробного развития плода.

Венерические заболевания, зарегистрированные соответствующими учреждениями.

Туберкулез, требующий пребывания в специализированных лечебных учреждениях.

приводятся важные с клинической точки зрения факторы риска периода беременности, которые требуют особого внимания. Эти факторы объединены в две группы: первая группа охватывает факторы риска, которые находятся в ведении местных консультаций для беременных в сотрудничестве с родильными отделениями местных больниц; ко второй группе относятся те заболевания, диагностику и лечение которых лучше проводить в специализированном перинатологическом центре. Такое разделение факторов риска и осложнений в период беременности зависит в первую очередь от частоты таких осложнений и от наличия необходимого медицинского персонала.

В целом можно сказать, что каждая гинекологическая клиника должна самостоятельно успешно справляться с лечением обычных осложнений в родах. Но лечение других заболеваний, в особенности если они связаны с декомпенсацией обмена веществ, требует большого клинического опыта, который можно получить только в центрах, специализирующихся на такой патологии. С другой стороны, следует всячески избегать ошибочных госпитализаций в эти центры беременных с «факторами риска», так как в таком случае из-за перегрузки они не смогут в достаточной мере выполнять свои фактические задачи, которые включают также квалифицированную подготовку медицинского персонала и расширение технических и лабораторных мощностей для тех районов, где в настоящее время еще нет возможности для полного объема медицинского обслуживания на современном уровне. Сюда относится также квалифицированная ультразвуковая диагностика.

В связи с этим для основного контроля за нормальной беременностью мы составили минимальную программу диагностических мероприятий (табл. 6), которая позволяет своевременно выявить отклонения от нормального развития плода. В этой схеме (см. табл. 6) включен только период с 16-й до 36-й недели беременности и только те параметры, которые подлежат постоянному контролю. Мы намеренно не рассматривали проблему раннего угрожаю-

Таблица 6

Минимальная программа исследований с целью наблюдения за женщинами с нормальным течением беременности

Параметры	Недели беременности								
	до 16	16	20	24	28	30	32	34	36
Масса тела	+	+	+	+	+		+		+
Положение дна матки		+	+	+	+	+	+	+	+
Биение сердца (аускультативно)					+	+	+	+	+
Ультразвуковая фотометрия		+			+			+	
Индекс влажной части шейки матки				+	+	+	+	+	
Артериальное давление	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Гемоглобин	+				+				
Нерегулярные антитела	+			(+) ¹	+		(+)		(+)
Токсоплазмоз					(+)				
Моча: белок	+	+	+	+	+	+	+	+	+
сахар	+	+	+	+	+	+	+	+	+
бактерии (ТТС)	+				+				
Кольпоскопия	+				+				

¹ В скобках указана резус-отрицательная проба.

щего выкидыша, так как при нем никаких дополнительных надежных методов лечения, помимо постельного режима, у нас нет. Кроме того, в таких случаях играют роль и другие факторы, например проблема генетических дефектов. Эффективные обследования на этой стадии беременности требуют такого объема лабораторных работ, который могут обеспечить лишь немногие центры.

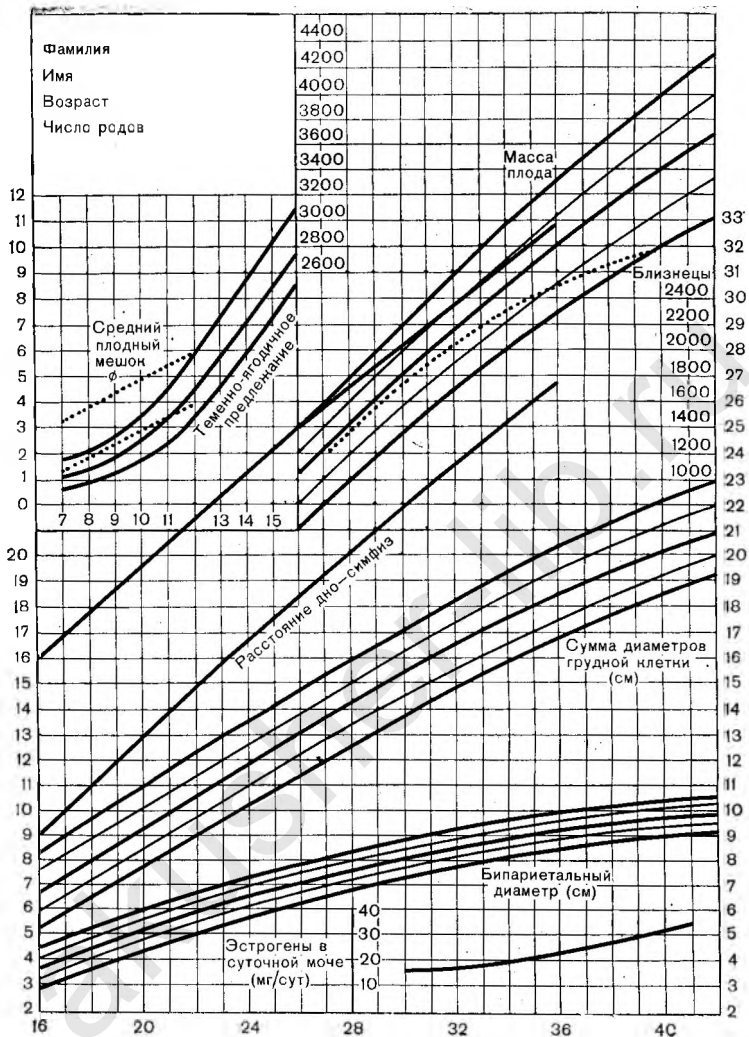
В последние недели беременности необходимы более частые контрольные обследования. Самые эффективные методы проведения этих обследований, признанные в мире, еще находятся в стадии освоения. Наиболее широко распространенными в мире методами являются кардиотахитокометрия, определение выделения эстриола в суточной моче и амниоскопия. В последние недели беременности объем исследований еще больше увеличивается, поэтому отдельные методы должны применяться целенаправленно. Обследования, связанные с применением различной аппаратуры, в большинстве случаев должны проводиться в ус-

ловиях стационара. Упрощенная схема наблюдения неприемлема для контроля в последние недели беременности. Как уже было сказано, в нашей схеме (см. табл. 6) не содержатся параметры, которые регистрируются только один раз. К ним относятся, например, анализ сыворотки крови на сифилис, взятие мазка с влагалищной части шейки матки для цитологического исследования, определение группы крови, осмотр терапевтом для получения краткого медицинского заключения о состоянии всего организма, посещение (если это необходимо) стоматолога и рентгенологическое обследование легких.

Следует также отметить, что в первые недели беременности при выраженном заднем загибе матки необходимо проводить постоянный контроль до самовыпрямления или произвести выпрямление после 12-й недели беременности при наличии показаний. Регулярный контроль за объемом живота мы считаем необязательным при точном измерении расстояния дно—симфиз в сантиметрах.

На наш взгляд, еще далеко не полностью решены проблемы диагностики токсоплазмоза, краснухи, кольпита и инфекционных заболеваний дыхательных путей. Разумеется, для всех перечисленных заболеваний имеются те или иные диагностические методы, однако они требуют слишком больших затрат времени и материальных средств, поэтому не могут применяться в широком масштабе. При отрицательном результате серологического исследования на выявление инфекции, вызванной *Toxoplasma gondii* в начале беременности, необходимо осуществлять четырехнедельный контроль. В деле предупреждения первичного заболевания краснухой в период беременности большую помощь может оказать активная иммунизация всех девочек в возрасте 14 лет. В этой области в ближайшие годы необходимо добиться новых успехов.

В качестве визуального вспомогательного средства для быстрой оценки нормального течения внутриутробного развития нами составлена гравидограмма (рис. 4). Приводимые на ней кривые хорошо пояснены надписями. Их преимущество состоит в том, что деление в см, измерения истинной массы плода, выделение общего эстрогена в суточной моче и продолжительность беременности можно считывать с одного листа, так как сетка разбита на квадратики. Все градуировки нормативных кривых расположены в соответствующем порядке. Для расстояния дно—симфиз матки на рис. 4 приведены нормальные пределы роста для более точного измере-



4. Гравидограмма.

ния с помощью акушерского циркуля. При применении измерительной рулетки для определения этого параметра нормативные значения немного завышены. Начало на 16-й полной неделе беременности одинаковое (нижняя граница нормы 9 см, верхняя граница нормы 16 см). На 36-й неделе нижняя граница нормы составляет

28 см, верхняя — 36 см. Это значит, что при применении измерительной рулетки вместо акушерского циркуля погрешность будет больше, но, с другой стороны, измерительная рулетка широко применяется во всем мире, и с учетом этого нормативную кривую можно продлить до 40 недель беременности. Однако рассматриваемый параметр после 36-й недели беременности значительно утрачивает свою информативность [183].

Кривые увеличения истинной массы плода в процентах составлены на основе результатов ультразвуковых измерений при нормальной беременности, проводимых согласно нашим расчетам, и принятых в ГДР нормативных показателей для новорожденных. Из последней части кривой исключены случаи замедленного внутриутробного развития и случаи, когда срок развития плода установлен неточно; в связи с этим в последние недели беременности отсутствует характерное для нормально развивающихся новорожденных сглаживание процентных кривых [114].

Для оценки размеров грудной клетки, которую, согласно международным нормам, следует измерять немного ниже сердца, на уровне впадения пупочной вены в печень (в большинстве случаев это называется измерением живота), мы суммировали поперечный и сагиттальный диаметры. Для большей точности результаты выражались суммой двух перпендикулярных диаметров. Для наглядности при сопоставлении кривых мы отказались от вычисления среднего значения из тех соображений, чтобы визуально разделить оба параметра — «бипариетальный диаметр» и «диаметр грудной клетки».

Количество общего эстрогена в суточной моче (измеряемое по Иттриху) дано на схеме внизу справа. Приводимая кривая является нижней границей нормы.

В табл. 7 дается простая схема для оценки сократительной функции влагалищной части шейки матки, хорошо оправдавшая себя в клинической практике. Преимущество ее заключается в том, что оценку по ней можно сделать быстро и достаточно хорошо. Кроме того, в ней учитывается то, что не всегда рассматривается в литературе, а именно: различия между первородящими и повторородящими, а также нормальное открытие шейки матки в процессе беременности.

При превышении приведенных в табл. 7 суммированных показателей обследования беременных наблюдается высокая частота преждевременных родов (50%), если наступление преждевременных родов не предупреждается

Таблица 7

Простые параметры влагалищной части шейки матки для оценки недостаточности шейки матки

(Исключены случаи патологической преждевременной родовой деятельности)

I. Проходимость канала шейки матки

Наружный маточный зев	Внутренний маточный зев	Баллы
Закрытый	Закрытый	0
Открытый	Закрытый	1
Открытый	Можно вложить кончик пальца	2
Открытый	Проходит палец — раскрыт на 1 см	3
Открытый	Раскрыт на 2 см	4
Открытый	Раскрыт на 3 см и больше	5

II. Длина влагалищной части шейки матки	Баллы
Более 2 см	0
1—2 см	1
Сглаженная	2

Баллы, полученные в таблице I (проходимость канала шейки матки) и в таблице II (длина влагалищной части шейки матки) суммируются, затем эта цифра сравнивается с той, которая приведена в таблице III.

При превышении приведенных в таблице III цифр ставится диагноз «недостаточность шейки матки».

III. Максимально допустимые баллы для исключения подозрения на повышенный риск недостаточности шейки матки

	Недели беременности									
	до 27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Нержавшая	1	2	2	2	2	3	3	3	4	4
Множественно рожавшая	2	3	3	3	4	4	4	4	5	5

путем проведения соответствующей терапии. Установленная этим способом недостаточность шейки матки составила менее 10%. В каждом выявленном случае назначается индивидуальная терапия, характер которой во многом

зависит от личного опыта врача. Наряду с указанными результатами обследования беременных следует учитывать показатели клинических обследований, а также анамнестические и социальные факторы.

Мы считаем, что спокойный образ жизни играет чрезвычайно важную роль: этого можно добиться разными способами, начиная с простого освобождения от работы и кончая назначением постельного режима дома или в больнице. В большинстве случаев следует рекомендовать дополнительно седативные средства, возможно, даже профилактическую дозу бета-симптоматических препаратов, которые мы обычно назначаем после проведения мероприятий по предупреждению преждевременных родов [48].

Схема наблюдения включает также данные о массе тела беременной. В табл. 8 приведены цифры нормальной

Таблица 8

Нормальная масса тела небеременных и беременных до 16-й недели беременности в зависимости от роста и телосложения

Рост, см	Телосложение		
	стройное	среднее	коренастое
145	41—50	43—53	45—55
150	44—54	46—56	48—59
155	46—57	48—59	51—62
160	49—60	51—62	54—66
165	52—63	54—66	57—69
170	54—66	57—69	59—72
175	57—70	59—72	62—76
180	59—73	62—76	65—79
185	62—76	65—79	68—83
190	65—79	67—82	71—86

Нормальное увеличение массы тела в период беременности

Оценка массы в начале беременности	Увеличение массы (в кг) с начала беременности или начиная с 16-й недели беременности		
	до 24-й недели	до 32-й недели	до 36-й недели
Нормальная	3—6	6—12	8—16
Выше нормы	3—8	6—15	8—20
Ниже нормы	1—4	3—10	5—12

массы тела по данным Института питания ГДР [131]. В той же графе дается увеличение массы тела в пределах нормы

во время беременности. Эти цифры получены на основании изучения литературы и собственных наблюдений. Показатели соответствуют лишь условиям ГДР и, вполне вероятно, могут отличаться от данных, полученных в других географических зонах. Показатели массы тела и ее нарастания в период беременности частично утратили свое значение для контроля за течением беременности, особенно свою информативность в отношении развития плода. В этом отношении приоритет остается за ультразвуковой диагностикой. Возможность использования нарастания массы тела беременной для диагностики внутриутробного развития плода, развития токсикоза беременных или последствий неправильного питания, вероятно, зависит от точности, с которой производится взвешивание. Для получения воспроизводимых значений или пригодных для анализа кривых необходимо обязательно соблюдать приводимые ниже условия, так как в противном случае обычные суточные колебания скрывают истинное значение.

1. Взвешивание должно всегда проводиться примерно в одно и то же время дня, с одинаковыми перерывами после приема пищи.

2. Беременная должна непосредственно перед взвешиванием опорожнить мочевой пузырь и кишечник.

3. При взвешивании разрешается оставлять только бюстгальтер и трусики.

4. Весы необходимо ежедневно контролировать, устанавливая стрелку в нулевой точке, а также периодически юстировать.

Однако создать такие условия во всех консультациях практически невозможно. Если при наличии слишком малого нарастания массы тела мы чаще проводим ультразвуковые исследования, чтобы исключить замедление внутриутробного развития плода, то при слишком быстром нарастании массы меры следует принимать только тогда, когда оно сочетается с другими признаками токсикоза или другими патологическими отклонениями. Прибегать к ограничению в питании беременной мы не рекомендуем.

На основе различных опубликованных в литературе формул [101] и данных ультразвуковых исследований мы вычислили истинную внутриутробную массу плода и включили этот показатель в наш график наблюдения (см. рис. 4) для анализа процесса развития плода.

Клинический опыт и данные литературы свидетельствуют о том, что от женщин небольшого роста нередко рождаются дети с меньшей массой тела. По статистиче-

ским данным, новорожденные у первородящих также несколько легче, чем новорожденные многорожавших женщин. Для лучшей оценки кривой истинной внутриутробной массы плода при ее нормальном увеличении и для определения соответствия массы плода конституции родителей (в пределах нормы в %) мы ввели некоторые корректирующие коэффициенты (табл. 9), учитывающие число родов

Т а б л и ц а 9

Округленные поправочные коэффициенты для учета телосложения родителей при классификации истинной массы плода

[Приведенные здесь цифры в граммах суммируются с полученными в результате ультразвукового обследования показателями массы тела (учесть знак!) и в отдельных случаях служат для определения гипотрофии или избыточной массы на 36-й неделе беременности]

-
1. Число родов в анамнезе
Нерожавшая +50 Многократно рожавшая —50
 2. Рост матери
154 см +100, 158 см +50, 170 см —50, 175 см —100
 3. Рост отца
163 см +100, 166 см +50, 183 см —50, 186 см —100
 4. Масса тела матери (16-я неделя беременности)
до 50 кг +250, около 50 кг +200, 52—54 кг +150, 55 кг +100,
74 кг —50, 82 кг —100
-

в анамнезе, рост матери, рост отца и массу тела матери до беременности и до 16-й недели беременности. Соответствующая цифра для каждого из четырех перечисленных параметров суммируется (учесть знак!) с полученными при ультразвуковых измерениях данными истинной массы плода, в результате чего получается показатель скорректированной массы, который в отдельных случаях можно использовать только для прогностической оценки путем сравнения со средними значениями. При этом следует учесть, что нужно иметь одно значение для всех четырех параметров. При учете только одного или двух параметров, предусмотренных для корректировки массы плода, эти цифры для анализа не годятся.

Расчет этих показателей производился в вычислительном центре Университетской гинекологической клиники г. Ростова. Материал, полученный в ходе наших наблюде-

ний, был проанализирован д-ром Adomssent, но приведенные здесь данные в такой форме, как они представлены в настоящем разделе, пока не были опубликованы. Эти цифры точно соответствуют только 36-й неделе беременности; к 40-й неделе они несколько больше (естественное рассеивание, увеличивающееся к моменту родов), тогда как для 32-й недели они явно меньше. До 32-й недели беременности нет необходимости учитывать такие поправки, так как в точности они уступают применяемому в настоящее время в широкой практике методу расчета массы.

В целом можно отметить, что этот метод имеет смысл применить лишь в достаточно редких случаях. Мы включили его в схему наблюдения для представления более полных данных.

В данный раздел мы включили два приложения. Первое из них содержит краткий перечень рекомендаций по ведению здорового образа жизни в период беременности. Эти рекомендации может дать беременной акушерка; они могут быть в качестве элемента психопрофилактики включены в общую программу обслуживания. Во втором приложении содержится предложение относительно расширения перинатальной статистики. Мы считаем, что статистика, включающая лишь показатель смертности, не соответствует современному уровню требований к работе родильных домов и неонаталогических отделений. Кроме того, на их основе нельзя получить данные о предполагаемой частоте рождения детей с дефектами развития, остаточными явлениями перинатальных повреждений и т. д.

Мы предлагаем статистический анализ строить на следующих соображениях. Прежде всего регистрировать каждую беременность, закончившуюся рождением ребенка с массой 500 г и выше. Из осложнений в период беременности регистрировать только самые серьезные, точно диагностированные и могущие причинить вред матери и плоду. Это в основном касается заболеваний с нарушением обмена веществ. Только при этих тяжелых состояниях риск для беременной и плода явно возрастает; кроме того, эти состояния хорошо поддаются классификации.

С другой стороны, в перинатальную статистику нельзя включать все тяжелые заболевания, так как объем материала для точной статистики в масштабах страны был бы слишком велик, а анализ плохо заполненных перфокарт не дает объективных результатов. Так, например, не оправдала себя международная классификация заболеваний и причин смерти применительно к обсуждаемой нами про-

блеме. Поэтому мы предлагаем и выдвигаем на обсуждение свою классификацию.

Из методов родоразрешения включены только важнейшие. Помимо внутриутробной гибели плода, учитывается также рождение детей с различными нарушениями перинатального периода. Даже если в данном случае нельзя точно определить возможные повреждения головного мозга (в отличие от ряда других параметров), то все же эти предположительные церебральные нарушения могут указать на то, какое число новорожденных нуждается в особом наблюдении и обслуживании в раннем возрасте.

Заключение

Представленная здесь система наблюдения за беременными до 36-й недели беременности уже оправдала себя в клинической практике. При числе наблюдений свыше 2000 ни в одном из них не было отмечено ошибок в определении характера течения беременности. На этом основании можно говорить о том, что предлагаемая система вполне отвечает современным требованиям. Но, с другой стороны, само собой разумеется, что такая система служит лишь звеном во всей структуре обслуживания беременных, рожениц и новорожденных и требует соответствующего дополнения. Поэтому мы полагаем, что современные тенденции в развитии перинатологии требуют комплексного подхода к решению стоящих перед нами проблем и что широкое применение системного подхода к профилактике и лечению даст более высокие результаты в обслуживании беременных, чем разрозненные усилия отдельных врачей.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Рекомендации по ведению здорового образа жизни в период беременности

Питание

- Выпивать ежедневно 0,5 л молока (по возможности в обед).
- Принимать перорально препараты железа (0,1—0,2 г в день), фолиевой кислоты (0,0005 г в день), в особенности, если гемоглобин ниже 120 г/л, лучше малыми дозами в течение продолжительного времени, так как большие дозы могут привести к неопасным нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта.
- Принимать пищу невысокой калорийности (так как в целом наблюдается избыточное питание населения).

— В случае необходимости соблюдения диеты делать это только по точным показаниям специалиста, так как бесконтрольное изменение привычного питания может привести к недостатку определенных веществ.

— Не снижать рацион питания при излишней массе тела.

— Лечение препаратами железа в виде инъекций не показано.

— Вместо молока можно употреблять творог, сыр, яйца.

— Таблетки «Флуореттен» принимать только при условии, что питьевая вода не содержит фтора; в этом случае применять препарат надо с начала беременности и до прекращения кормления грудью.

Возбуждающие напитки и курение

— Курение во время беременности вредно в любой форме.

— Спиртные напитки разрешается пить лишь в минимальном количестве (максимум 0,5 л пива в день или любого другого алкогольного напитка в пересчете на это количество).

— Кофе и чай употреблять в небольшом количестве (не более 2 чашек в день).

Медикаменты

— Принимать только по назначению врача.

Сон

— Продолжительность его должна быть не менее 8—10 ч в сутки (в прохладной спальном комнате под легким одеялом на жестком матрасе).

Отпуск

— Отпуск лучше всего взять в период с 4-й по 7-ю неделю беременности.

— Во время отпуска нужно как можно больше бывать на свежем воздухе, но нельзя подвергаться слишком интенсивному облучению солнечными лучами (следует избегать солнечных ожогов).

— Следует избегать дальних поездок в автомобиле, в особенности автобусе.

— Поездки за границу совершать только после консультации у врача.

— Начиная с 32-й недели беременности всегда находиться на таком расстоянии от родильного отделения, которое можно преодолеть не более чем за 2 ч.

Начало родовых схваток

— При первых признаках беременная сразу отправляется самостоятельно в родильное отделение клиники.

— При преждевременном разрыве плодного пузыря или кровотечении менструальной интенсивности необходимо вызвать скорую помощь.

Гигиена тела

— Дважды в день мыть все тело; можно использовать ванну, но душ предпочтительнее.

— Промежность, в особенности при усилении выделений, мыть через каждые 2—3 ч теплой водой (можно без мыла, при наличии переносимости можно пользоваться гигиеническими лосьонами), без манипуляций во влагалище (промывать влагалище запрещается).

ется!), затем смазать тонким слоем крема для кожи, не вызывающего нежелательных реакций.

— Чистить зубы не менее двух раз в день после еды, можно также дополнительно после приема сладостей.

Половые сношения

— Разрешаются при нормально протекающей беременности до 34-й недели; при угрожающем выкидыше или кольпите половые сношения недопустимы.

Одежда

— Должна быть свободная, без тугих завязок (особенно на конечностях).

— С учетом погоды и индивидуальных особенностей.

— Следует отдавать предпочтение предметам одежды, которые можно легко снять или надеть.

— Обувь должна быть удобной, хорошо сидящей на ноге, каблук не выше 2—3 см, широкий и устойчивый.

Трудовая деятельность и физические занятия при нормальном течении беременности

Разрешаются и даже рекомендуются занятия легкими видами спорта и работа по дому без подъема тяжелых предметов, сотрясений и без риска получения травмы.

— Рекомендуются плавание, гимнастика, прогулки.

— Участие в большом спорте следует прервать.

— При соблюдении законодательных положений можно полностью продолжить работу по профессии.

— При обсуждении возможности продолжать работу врач должен учитывать перегрузки, связанные с наличием детей в семье или длительными поездками к месту работы.

— При неблагоприятном течении беременности врач принимает решение, учитывая индивидуальные особенности беременной.

ГЛАВА II

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ

ПРИЧИНЫ ГИПОКСИИ

Т. П. Жукова, Х. Плат, Л. Д. Мочалова

Гипоксия плода и новорожденного занимает особое место среди повреждающих факторов или факторов риска. Пожалуй, ни один из них не привлекал к себе такого пристального внимания исследователей и врачей и ни одному из них не приписывали такого широкого спектра повреждений, как кислородной недостаточности. Очевидно, это обусловлено тем, что гипоксия стоит на первом месте в ряду причин перинатальной смертности и патологии дальнейшего развития и может явиться следствием самых разнообразных причин.

Интенсивное развитие медицины, внедрение в практику акушерских клиник и отделений для новорожденных новых методов интенсивной терапии и контроля за состоянием матери, плода и новорожденного и полученные уже результаты наблюдений приводят к необходимости во многом пересмотреть наши представления о состояниях, ведущих к гипоксии плода. Сейчас уже нельзя принять за основу высказанное в 1953 г. положение Tardieu о том, что «аноксия присутствует во всякой патологии». К этому следует добавить, что не всякая гипоксия ведет к необратимым повреждениям плода. В экспериментальных исследованиях установлено, что в случае острой гипоксии необратимые изменения в нервной ткани возникают тогда, когда напряжение кислорода в крови плода перед рождением падает на 60—70% (до 3,5—4,5 об.%) и гипоксия продолжается 8—10 мин и более (без наркоза). По данным Assali и соавт. [42], для выявления первых признаков гипоксии плода необходимо уменьшить кровоток в сосудах матки на 50%. Эти наблюдения неоднократно были подтверждены позднее.

Конечно, в этих случаях речь идет о здоровом организме, компенсаторные возможности которого достаточно велики. На практике гипоксия плода в чистом виде — сравнительно редкое явление. Вряд ли можно рассматривать гипоксию как самостоятельную нозологическую единицу.

Скорее всего это состояние, обусловленное многими причинами, ведущими к острому или повторяющемуся ограничению доступа кислорода или к нарушению способности использовать кислород в клеточном метаболизме. Чаще всего причиной возникновения гипоксии в организме плода являются различные заболевания матери. Среди последних особое место занимает патология беременности, ведущая к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и патологии пуповины. Некоторые авторы рассматривают циркуляторные нарушения как главный фактор в развитии гипоксии плода и новорожденного [24, 133, 178 и др.]. Возникновение гипоксии плода в случаях сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний матери, анемии беременных, кровопотери и т. п., вероятно, во многом зависит от степени тяжести и длительности патологического состояния матери. При легкой и даже умеренной степени указанных нарушений компенсаторные механизмы плода, в первую очередь со стороны ферментативных систем окислительно-восстановительного и энергетического ряда, могут воспрепятствовать возникновению кислородной недостаточности плода. Это означает, что системы окислительного метаболизма в тканях плода могут адаптироваться к измененным условиям и тем самым поддерживать энергетический обмен в них на необходимом уровне.

Заболевания матери, связанные с расстройством метаболизма, гормонального статуса и ведущие к нарушению плацентарного барьера, нередко приводят к интоксикации плода, нарушению кислотно-основного и электролитного баланса, метаболическому ацидозу, в результате чего нарушаются условия для оптимальной активности ферментов, обеспечивающих энергетические потребности клеток. Развивающаяся в таких случаях гистотоксическая гипоксия позднее может явиться причиной поражения нервной ткани, в том числе центральных механизмов, участвующих в регуляции кислородного гомеостаза.

Гипоксические поражения мозга у новорожденных могут быть следствием родовой травмы при прохождении плода по родовым путям: при дискоординации маточной мускулатуры, ригидности родовых путей, несоответствии размеров головки плода и родового канала. Действие механического фактора может усугубляться нарушением маточно-плацентарного кровообращения при преждевременной отслойке плаценты или тугом обвитии пуповиной, что ведет к возникновению гипоксической и циркуляторной гипоксии плода.

Постнатальная гипоксия обусловлена повреждением одного или нескольких звеньев системы транспорта кислорода. Патология первого ее компонента — дыхательного — связана с легочными и пелегочными факторами. К легочным факторам следует отнести пороки развития дыхательных путей, внутриутробную пневмонию, аспирационный синдром, пневмоторакс, болезнь гиалиновых мембран, незрелость легких у недоношенных детей (синдром Вильсон—Микити) и кровоизлияния в легочную ткань. Внелегочные факторы включают атрезию трахей и пищевода, диафрагмальную грыжу, мышечную гипотонию, поражение центральной нервной системы и ядер блуждающего и диафрагмального нервов, наркотическую депрессию и врожденные пороки сердца, при которых развивается легочная гипертензия и отек легких.

Циркуляторная гипоксия в постнатальном периоде может быть также связана с первичным поражением сердца и сосудов и экстракардиальными факторами. Первичные поражения сердечно-сосудистого русла включают пороки сердца, эндокардиальный фиброэластоз, миокардиты, транспозицию крупных сосудов, коарктацию аорты и стеноз легочной артерии, дисфункцию синусового узла и другие сердечные аритмии.

Экстракардиальные расстройства кровообращения обусловлены нарушением баланса электролитов, повышенной вязкостью крови, недостаточностью надпочечников, приводящей к артериальной гипотензии и гипоперфузии, гипоксическим поражениям сосудодвигательного центра.

Гемические варианты постнатальной гипоксии возникают при анемиях, прежде всего у детей с гемолитической болезнью, а также при врожденных и лекарственных гемоглобинопатиях.

Гистотоксическая кислородная недостаточность у новорожденных детей обусловлена депрессией дегидрогеназ сукцината, α -глицерофосфата, оксипутирата и глутамата, принимающих участие в аэробном метаболизме клеток [Р. П. Нарциссов, 1980].

Таким образом, в неонатальном периоде могут развиваться все описанные у взрослых формы кислородной недостаточности; однако их клинические проявления отличаются рядом особенностей, связанных с незрелостью организма новорожденного ребенка.

Головной мозг

Многочисленные клинические наблюдения, данные патологоанатомов и результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о важной роли перинатальной гипоксии в генезе нарушений развития организма. При этом особое значение придается нарушениям структуры и функции нервной системы. Но каковы доказательства того, что морфологические изменения, обнаруживаемые в мозге детей, умерших в неонатальном периоде, непосредственно связаны с кислородной недостаточностью и только с ней, а не с другими факторами, как справедливо ставит вопрос Gilles [80]? Действию асфиксии или гипоксии приписывают многие повреждения мозга. Так, на основании обобщающих работ Friede (1976) и других можно составить длинный список (около 40 пунктов) этих повреждений, начиная от гидроанэнцефалии и кончая диффузными выпадениями нейронов в различных отделах мозга, не говоря уже о многочисленных гемorragиях различной распространенности.

О характере структурных изменений в мозге детей, перенесших гипоксию в перинатальном периоде, выживших и продолжающих развиваться, еще мало известно. Однако в последние годы все большее распространение получают ультразвуковые методы и компьютерная томография, которые уже сейчас позволяют увидеть морфологический субстрат неврологических нарушений у детей с перинатальными повреждениями [71, 122, 171]. Клинические наблюдения свидетельствуют также о важной роли постгипоксического периода, и прежде всего потому, что последствия гипоксии предопределяются не сразу. В то же время практика показывает, что коррекция метаболических нарушений в постгипоксическом периоде способна значительно улучшить прогноз.

Несмотря на существование огромного количества работ, посвященных гипоксическим повреждениям плода и новорожденного, систематические экспериментальные исследования механизмов повреждающего действия кислородной недостаточности, за немногими исключениями, практически отсутствуют; не прослежено развитие мозга в отдаленные сроки после гипоксии; нет удовлетворитель-

ных гипотез о патогенезе постгипоксических изменений. В то же время исследования такого плана могли бы оказать важную услугу в выявлении роли кислородной недостаточности в патологии перинатального периода.

Исходя из сказанного, ниже излагаются результаты систематических исследований развития мозга животных, перенесших острую циркуляторную гипоксию в последнюю треть внутриутробного развития.

Существуют разнообразные способы, которыми можно подвергнуть плод кислородному голоданию или асфиксии. Их можно разделить на две группы. К первой группе относятся методы, позволяющие вызвать общее кислородное голодание беременного животного или его матки. С этой целью беременное животное помещают в барокамеру с разреженной атмосферой, атмосферой азота или газовых смесей с различным содержанием O_2 и CO_2 и добавляют во вдыхаемый воздух определенное количество CO , что приводит к выключению части гемоглобина. К этой же группе методов относятся удушье беременного животного в герметически закрытой камере или банке, пережатие трахеи, введение гипотензивных препаратов, перевязка маточных сосудов и т. п. При анализе результатов исследований, выполненных с использованием перечисленных методов создания дефицита кислорода или асфиксии, нельзя игнорировать сложные изменения, происходящие в организме матери и способные оказать влияние на плод. Иначе говоря, при подобной постановке эксперимента нет возможности дифференцировать действие на плод гипоксии от побочных влияний со стороны тяжело страдающего организма матери.

Другая группа методов направлена на изучение изолированной гипоксии плода. За немногими исключениями, изолированная гипоксия плода изучалась в острых опытах с извлечением плода из матки. Как правило, острая гипоксия плода вызывалась перевязкой или пережатием сосудов пуповины на какой-то отрезок времени после помещения плода в ванну с физиологическим раствором. В этих экспериментах удавалось регистрировать максимальное время, на протяжении которого плод оставался живым, проследить изменение сердечной деятельности во время и после гипоксии, дыхательные движения, измерить давление крови, скорость кровотока в сосудистой системе плода и ряд других показателей.

Большой интерес представляют работы Windle [188] и Muers с соавт. [132, 133], выполненные на обезьянах, у

которых плод подвергали гипоксии непосредственно перед родами путем пережатия сосудов пуповины. Пожалуй, это наиболее обстоятельная серия работ, в которых были прослежены отдаленные результаты интранатальной гипоксии.

Поскольку мы ставим перед собой задачу проследить развитие плода после перенесенной внутриутробной гипоксии, возникла необходимость разработать метод, который позволил бы вызвать изолированную гипоксию нужной длительности и обеспечивал бы возможность дальнейшего развития плода.

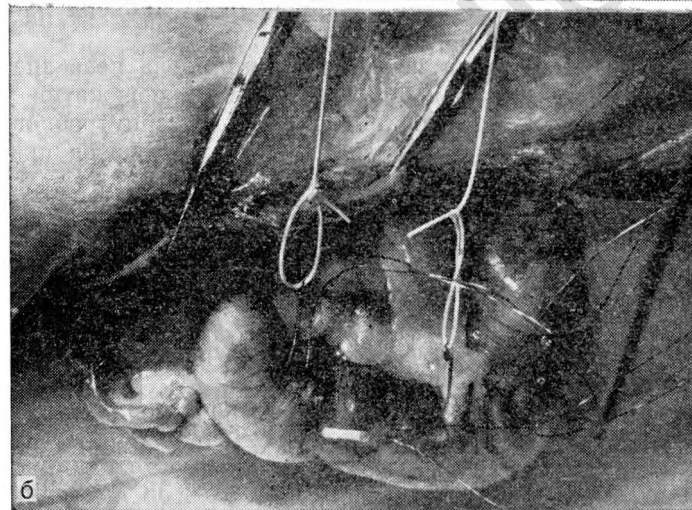
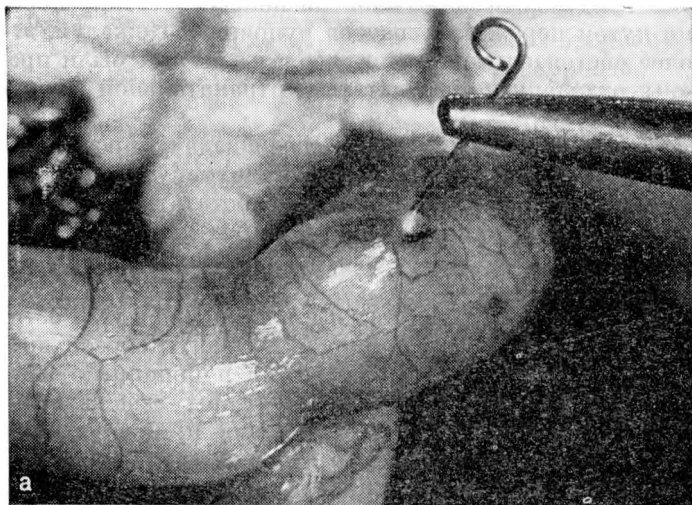
Естественно, что в этих опытах плод должен был оставаться в матке; нам необходимо было найти способ временного и контролируемого пережатия пуповинных сосудов, который в то же время позволял бы избежать их последующего спазма, обычного явления при наложении на пуповину временных лигатур и всякого рода зажимов. Именно эта реакция сосудов пуповины препятствовала до сих пор разработке методов изолированной гипоксии плода непосредственно в матке.

Разработанный нами метод гипоксии плода позволяет избежать спазма сосудов пуповины при их пережатии у эмбрионов крысы, начиная с 16-го дня внутриутробного развития. С этого времени стенка матки становится прозрачной, и сосуды пуповины легко различимы.

Клиническим аналогом этой экспериментальной модели гипоксии плода являются случаи обвития пуповиной, перекрута и сдавления ее сосудов, которые все еще наблюдаются в акушерской практике в 16—24% случаев (по данным разных авторов). В результате такого воздействия в организме плода развивается общая циркуляторная гипоксия ишемического типа.

Основные этапы моделирования гипоксии плода состояли в следующем. После лапаротомии у беременной крысы под слабым эфирным наркозом по возможности один рог матки извлекали на подогреваемый до 37—38°C столик, не нарушая целостности стенки матки. Эмбрионы из матки не извлекали. Через стенки матки и плодных пузырей под сосуды пуповины подвели гладко отполированный крючок. Осторожное подтягивание крючка позволяло полностью прекратить кровоток в сосудах пуповины и восстановить его тотчас же путем натяжения резинки, соединенной с крючком (рис. 5).

В предварительных исследованиях было установлено, что оптимальное число плодов, у которых пережимаются



5. Экспериментальная гипоксия плода. Общий вид операции.

а — матка беременной крысы (18-й день). Под сосуды пуповины плода подведен крючок; б — беременная матка извлечена из брюшной полости на подогреваемый столик. Сосуды пуповины пережаты у двух плодов. Видны электроды для записи ЭКГ плода.

сосуды пуповины, не должно превышать четырех. Остальные плоды служили контролем.

Глубину гипоксии и состояние плодов во время и после гипоксии контролировали с помощью записи ЭКГ. Частоту

та сердечных сокращений у нормальных плодов последней трети внутриутробного развития колеблется от 300 до 250 уд/мин. Как правило, у контрольных плодов в состоянии легкого эфирного наркоза частота сердечных сокращений не падала ниже 220 уд/мин.

Пережатие сосудов пуповины прекращали тогда, когда частота сердечных сокращений достигала 20—25 уд/мин (беспородные крысы) или 45—50 уд/мин (крысы линии Вистар). Наблюдали восстановление кровотока в течение 3—5 мин. После этого плоды, подвергавшиеся гипоксии, метили подкожно специальной пастой, матку помещали обратно в брюшную полость, на мышцы и кожу брюшной стенки накладывали швы. Крысы донашивали беременность и родили в срок. Затем исследовали развитие мозга контрольных и перенесших гипоксию животных в разные периоды постнатальной жизни вплоть до взрослого состояния. Гипоксии подвергали плоды 16—17-го, 18—19-го и 20—21-го дня развития; общая продолжительность беременности у крыс — 21—22 дня.

Сразу же после пережатия сосудов пуповины частота сердечных сокращений начинала падать и в течение первых 3 мин достигала 90—120 уд/мин. Учащения сердцебиений в этих случаях не наблюдалось ни в одном случае. Время, необходимое для достижения частоты сердечных сокращений 20—25 уд/мин (или 45—50 уд/мин у крыс линии Вистар), для разных плодов было различным (табл. 10).

Таблица 10

Продолжительность гипоксии в разные сроки внутриутробного развития, приводящей к падению частоты сердечных сокращений до 20—25 уд/мин (беспородные крысы) и до 40—45 уд/мин (крысы линии Вистар)

Возраст плодов в момент действия гипоксии, день	Продолжительность, мин	
	Беспородные крысы	Крысы линии Вистар
16—17-й	26—30	15—35
18—19-й	18—45	18—32
20—21-й	17—30	11—36

Циркуляторная гипоксия, которая развивается после прекращения кровотока по сосудам пуповины, вызывает сложный комплекс нарушений в организме плода. Эти

нарушения происходят во всех органах и системах плода, что позволяет некоторым авторам говорить о мультиорганной кислородной недостаточности. Для плода существенное значение приобретают перестройки в системе циркуляции. Сразу же после пережатия сосудов пуповины наступает брадикардия, и через 2—3 мин частота сердечных сокращений может снизиться до 120—90 уд/мин. Падает артериальное давление. Напряжение O_2 в ткани мозга, как показали специальные исследования, резко падает в первые $1\frac{1}{2}$ —2 мин после пережатия сосудов пуповины, достигая 30—40% от исходного уровня. В последующем оно держится примерно на этом уровне, незначительно снижаясь к концу гипоксии.

Быстро нарастает количество молочной кислоты. Как видно из рис. 25, содержание ее в ткани мозга плодов к концу острой гипоксии увеличивается на 200—400%, обуславливая резко выраженный ацидоз.

Время, необходимое для достижения указанной частоты сердечных сокращений, различно для разных плодов. Как видно из табл. 10, оно колеблется в широких пределах в каждой группе опытов. Выявляется тенденция к увеличению продолжительности гипоксии заданной глубины у плодов более ранних сроков развития. Если у всех плодов перед рождением сердечная деятельность прекращалась через 45—60 мин действия гипоксии, то у плодов 16—18-го дня сердцебиение все еще регистрировалось спустя 60 мин. В табл. 11 представлены данные о выживаемости плодов в зависимости от длительности гипоксии и возраста плодов в момент действия гипоксии.

Таблица 11

Влияние внутриутробной гипоксии на выживаемость крыс (беспородные животные) ¹

Возраст плодов в момент действия гипоксии (дни)	Общее число плодов, перенесших гипоксию	Погибли			Выжили, %
		внутриутробно, %	в родах, %	в течение 1-й недели после рождения, %	
16—17-й	48	27,1	25,0	22,5	25,4
18—19-й	132	31,8	15,9	19,7	41,6
20—21-й	104	19,2	25,9	8,7	46,2

¹ У контрольных крыс, не подвергавшихся операции, естественная гибель плодов и новорожденных в указанные сроки не превышала 4%.

Поведение плодов во время острой гипоксии также зависит от срока их развития. Плоды 16—17-го дня развития не проявляли видимой двигательной активности; их кожные покровы быстро становились цианотичными, не меняясь до конца опыта. Напротив, плоды 20—21-го дня развития через 7—10 мин от начала гипоксии начинали бледнеть; их кожа приобретала оттенок слоновой кости. В это же время усиливалась двигательная активность плодов; у некоторых из них появлялись периодические дыхательные движения типа «gasping» с интервалом 20—25 с. В дальнейшем движения ослабевали и прекращались полностью.

Разная реакция сосудов кожных покровов у плодов разных сроков развития свидетельствует об изменении перед рождением механизмов, регулирующих перераспределение крови в организме в ответ на быстро нарастающий недостаток кислорода и накопление углекислоты.

Во время острой гипоксии, независимо от того, на какой стадии она действовала, глубоких изменений в нервной ткани не наблюдалось. На первый план выступали расстройства циркуляции, связанные скорее всего с общими нарушениями гемодинамики эмбриона. Они выражались главным образом в виде застойных явлений. При той глубине гипоксии, которую мы называли, она не приводила к внутримозговым или оболочечным кровоизлияниям. Лишь при увеличении тяжести и длительности гипоксии, особенно у эмбрионов перед рождением, появлялись картины стаза и геморрагии.

Однако во всех случаях после восстановления кровотока признаки нарушения мозгового кровообращения усиливались. Эти циркуляторные расстройства оказывались стойкими и в целом мало зависели от того, на каком этапе развития эмбрион был подвергнут гипоксии. Они выражались дистоническими изменениями сосудов, главным образом в артериальном русле и капиллярах. Практически в каждом случае наблюдались картины стаза и тромбоза, преимущественно в венозной части русла, и геморрагии различной величины — от диапедезного выхода одиночных эритроцитов до массивных кровоизлияний с разрывом сосудистой стенки.

Возраст эмбриона, в котором он подвергался действию гипоксии, значительно сказывался на локализации соответствующих нарушений и степени их выраженности в разных отделах мозга. Так, если гипоксия производилась незадолго до рождения (20—21-й день внутриутробного

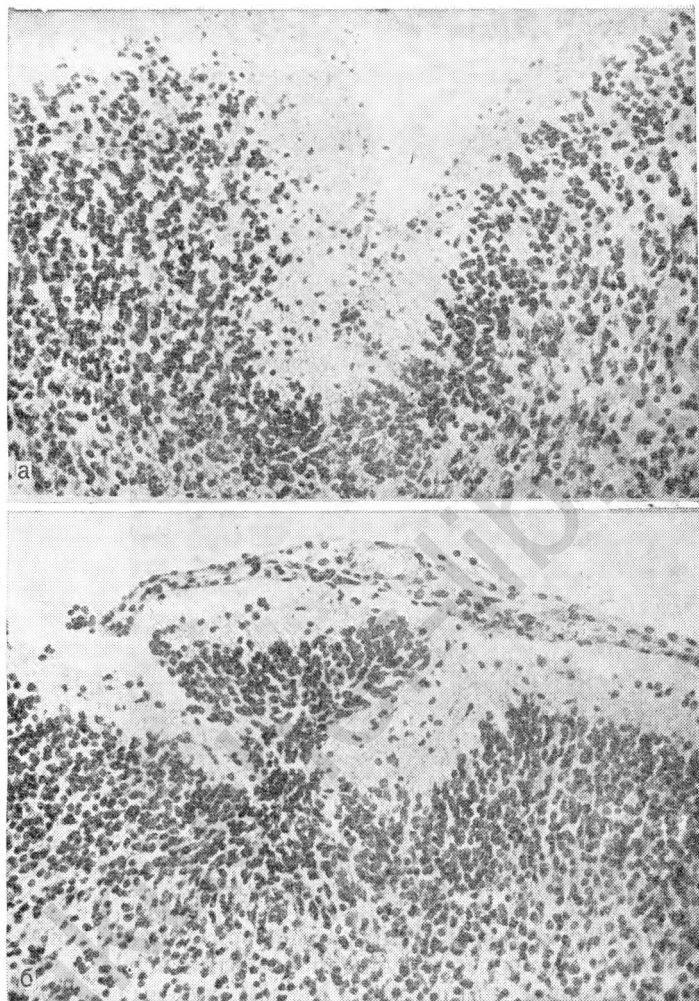
развития), то кровоизлияния в коре наблюдались значительно чаще, чем в других группах опытов; правилом являлись кровоизлияния в обонятельную кору грушевидной извилины. Наряду с этим не менее часты и обширны были геморрагии в белом веществе, матриксе, подкорковых образованиях, особенно в зрительном бугре.

У эмбрионов, подвергнутых гипоксии на более раннем этапе развития, кора больших полушарий отличалась слабым кровенаполнением. Радиальные вены были расширены, однако многие из них содержали очень мало эритроцитов. Артерии имели неравномерный просвет; иногда у места погружения радиальной артерии в вещество мозга ее просвет был сужен набухшими эндотелиальными ядрами. Перед нами была картина ишемии коры, развивающейся, по-видимому, вследствие недостаточного поступления крови в радиальные артерии. В последующем у этих животных систематически обнаруживались грубые повреждения коры в виде деформации ее верхних слоев, образования «рубцов» (рис. 6). Дефекты локализовались преимущественно по верхнемедиальному краю полушария, т. е. в зонах коллатерального кровоснабжения и, как правило, были симметричными.

Венозная гиперемия с появлением стаза, образованием тромбов и кровоизлияний у эмбрионов, подвергавшихся гипоксии на 16—19-й день внутриутробного развития, наблюдалась преимущественно в подкорковых образованиях, перивентрикулярной зоне и глубоких слоях белого вещества больших полушарий (рис. 7). Соответственно чем раньше эмбрион подвергался действию гипоксии, тем чаще обнаруживалось расширение желудочков вследствие деструкции окружающей их ткани, тем чаще выявлялись порэнцефалические полости в толще белого вещества полушарий и в области подкорковых образований.

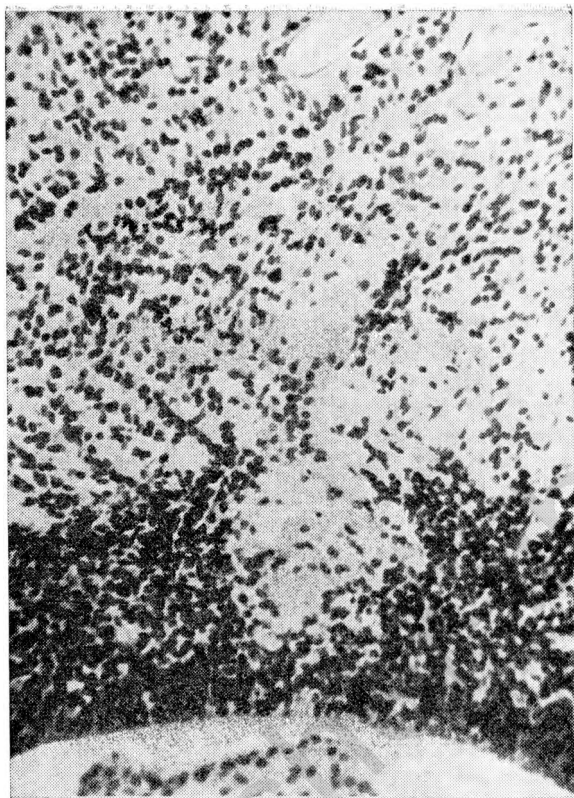
Акт рождения, как правило, усугублял расстройства гемодинамики у животных, перенесших гипоксию. Вскоре после рождения появлялись свежие кровоизлияния в вещество мозга, субдуральные кровоизлияния, характерные для внутричерепной родовой травмы. Особенно обширные и многочисленные геморрагии наблюдались у мертворожденных и нежизнеспособных животных.

У крыс, перенесших гипоксию, циркуляторные расстройства в мозге, задержка размножения капилляров, отеочное состояние ткани мозга, задержка роста и дифференцировки нервных клеток прослеживались на протяжении всей первой недели постнатальной жизни.



6. Дефекты коры больших полушарий головного мозга в области зон смежного кровообращения у поворожденной крысы после гипоксии на 16-м дне внутриутробного развития. Метод Ниссля. Ув. 10×15 .

В связи с изложенным весьма существенно подчеркнуть и то, что гемorragии сами по себе еще не определяют тяжести страдания мозга плода и новорожденного, подвергнувшегося действию гипоксии. Не отмечалось параллелиз-

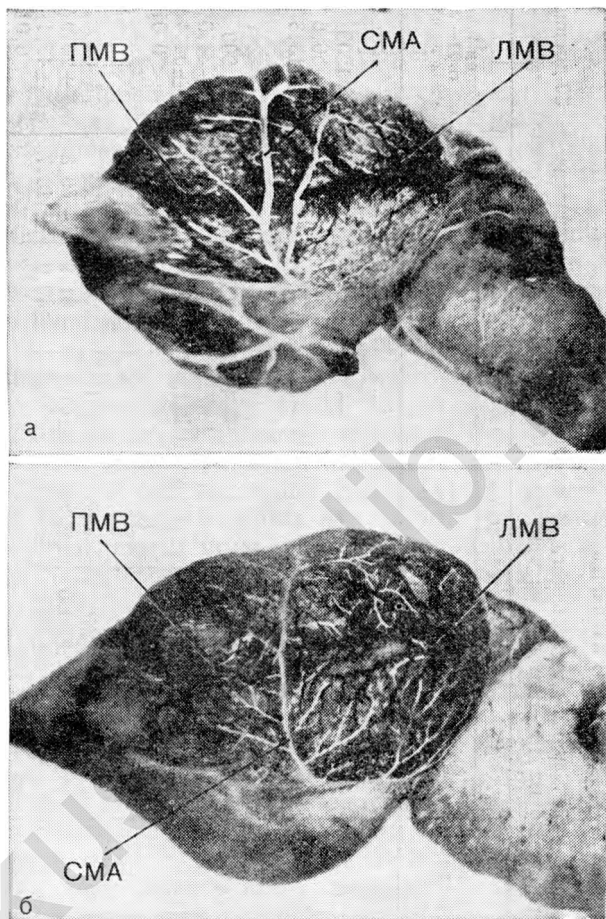


7. Кровоизлияние в зоне матрикса в перивентрикулярной области у новорожденной крысы после гипоксии на 18-й день внутриутробного развития. Гематоксилин-эозин. Ув. 10×15 .

ма между числом и размерами кровоизлияний, с одной стороны, и степенью нарушения развития первичных клеток в последующем — с другой. К тем же выводам пришел Windle [188], проводивший эксперименты на обезьянах.

Одним из ведущих факторов в происхождении последствий гипоксии является недостаточность системного и регионарного мозгового кровотока. Возникая под влиянием гипоксии, эти нарушения сохраняются длительное время и после рождения, причем они оказываются не безразличными и для последующего развития самой сосудистой системы мозга.

Мы подвергали гипоксии эмбрионов на таких стадиях развития, когда общий план строения сосудистой системы



8. Общий вид сосудистой системы латеральной поверхности больших полушарий головного мозга новорожденной крысы.

а — контроль; б — крыса после гипоксии на 18-м дне внутриутробного развития. Раздельная инъекция артерий (белые) и вен (черные). ПМВ — передняя мозговая вена; ЛМВ — латеральная мозговая вена; СМА — средняя мозговая артерия. $\times 15$.

поверхности мозга обозначился уже довольно четко. Но если рассматривать сосудистую систему животных, подвергавшихся гипоксии в ранние сроки (16—17-й день внутриутробного развития особенно), то оказывается, что процессы формирования артериального и венозного русла поверхности мозга претерпевают определенные изменения под влиянием гипоксии (рис. 8). Эти изменения выража-

Таблица 12

Плотность сосудисто-капиллярной сети коры двигательного и кинестетического анализатора у 30-дневных крыс, перенесших гипоксию на 18—19-м дне внутриутробного развития (в мм/мм³ ткани)

Группа опытов	Число случаев (n)	Слой коры						Общая плотность II—VII слоя коры
		II	III	IV	V	VI	VII	
Контроль от интактных крыс	8	M —	—	—	—	—	—	1203 ±56,6 ±113,3
99 Контроль от оперированных крыс	4	M 867 m±57,6 σ±115,5 P ₁ *	1031 ±68,0 ±141,2	953 ±37,7 ±76,5	944 ±67,2 ±133,8	822 ±40,5 ±74,1	781 ±54,0 ±108,2	900 ±34,6 ±84,4 <0,01
Крысы, перенесшие гипоксию	3	M 604 m±13,5 σ±22,3 P ₂ ** P ₃ ***	716 ±10,0 ±20,3	763 ±29,4 ±58,2	731 ±43,1 ±70,3	623 ±31,9 ±49,0	658 ±68,8 ±113,7	685 ±24,9 ±43,1 <0,01 <0,01

* P₁ — По отношению к интактному контролю.

** P₂ — По отношению к контролю от оперированных крыс.

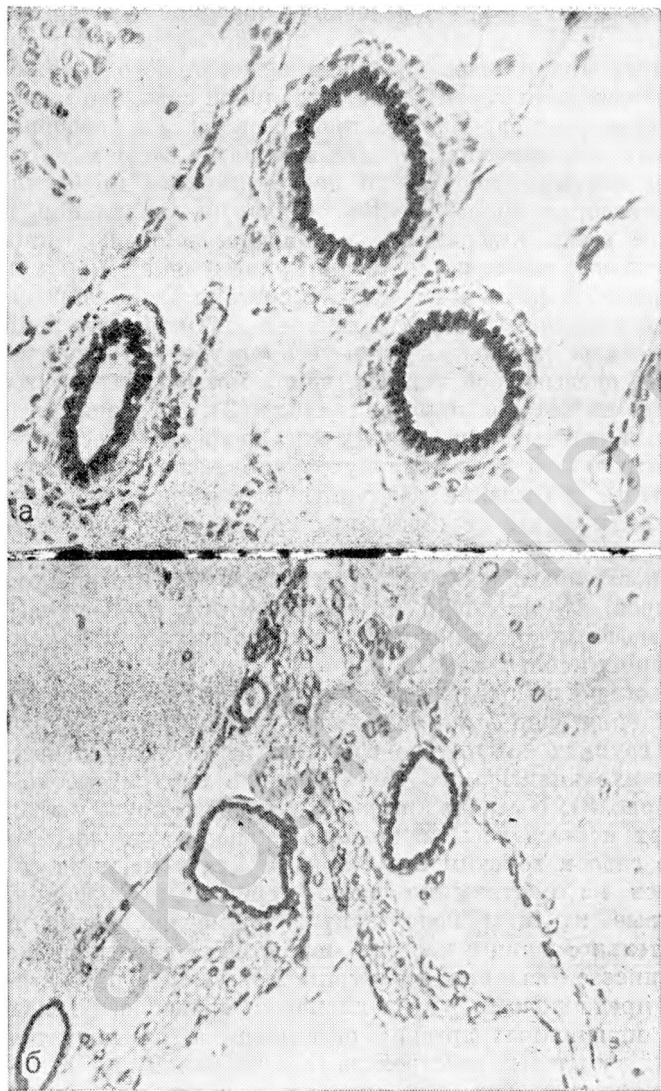
*** P₃ — По отношению к интактному контролю.

лись в нарушении формообразования передней и латеральной мозговых вен, в некоторой задержке оформления артериальных анастомозов в зоне коллатерального снабжения, в разрежении первичной капиллярной сети, что могло быть обусловлено нарушением процессов роста и новообразования ее компонентов. Во всех группах опытов на протяжении длительного времени после гипоксии интенсивность новообразования сосудов оставалась сниженной и тем более резко, чем раньше плод перенес гипоксию. Лишь после относительной нормализации циркуляции крови в мозге процессы роста в сосудистой системе активизировались, и к месячному возрасту в коре больших полушарий формировалась довольно густая сеть сосудов. Однако ее плотность оказывалась меньше, чем в мозге контрольных животных из тех же пометов (табл. 12). Особенно это касалось животных, перенесших кислородную недостаточность на 18—19-й день внутриутробного развития. Следует отметить, что низкие величины плотности сосудисто-капиллярной сети в коре больших полушарий у подопытных крысят объясняются не только сниженной интенсивностью роста новых сосудов, но и гибелью уже имеющихся капилляров, запустение и атрофия которых прослеживались в мозге подопытных животных до самого крайнего срока наших наблюдений.

Существенным оказались и нарушения развития сосудистой стенки. Они были выражены достаточно отчетливо во всех группах опытов, но особенно резко у животных, перенесших гипоксию на 18—19-й день внутриутробной жизни (рис. 9). В стенке артерий виллизијева круга у этих животных наблюдалось значительное недоразвитие мышечного слоя и волокнистого каркаса. Эти изменения сохранялись на протяжении всего периода наблюдения. Отчетливые картины недоразвития элементов меди и соединительнотканного каркаса можно было видеть также в большинстве пиальных и внутримозговых артерий. Естественно предположить, что диапазон физиологических реакций измененных артерий ограничен, а это является базой для вторичных расстройств гемодинамики при функциональных нагрузках.

Что же происходит с нервными элементами во время и в разные сроки после гипоксии?

К концу гипоксии, вызванной пережатием сосудов пуповины, можно было отметить признаки начинающегося отека промежуточной зоны, усиление тинкториальных свойств ядер клеток матрикса, легкое набухание ядер ней-



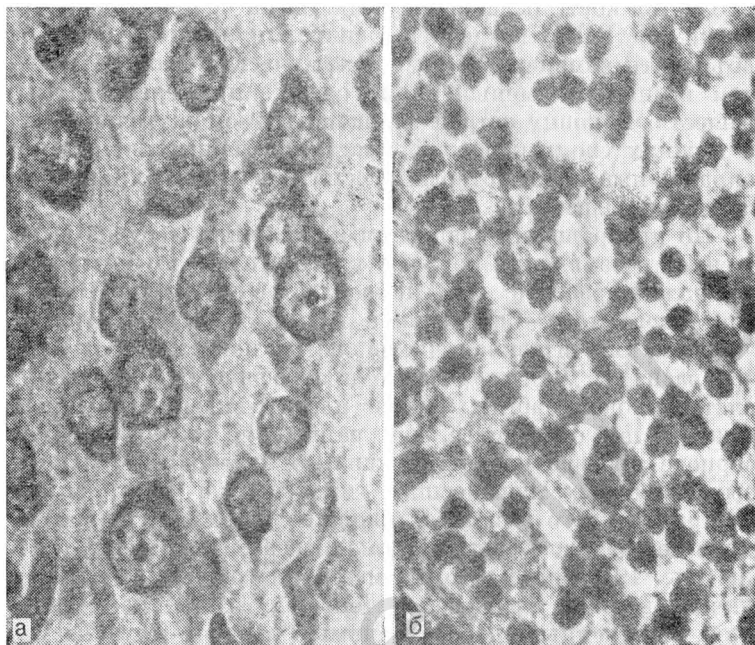
9. Передние мозговые артерии крысы в возрасте 15 дней.
а — после гипоксии на 18-й день внутриутробного развития; б — контроль. Окраска орсеином. Ув. 10×15.

робластов коры, ослабление реакции на общие и основные белки, на РНК; последнее, однако, правильное было бы объяснить изменением физико-химических свойств ткани, чем истинным уменьшением содержания перечисленных веществ. К концу острой гипоксии в промежуточном слое и нижних слоях корковой пластинки появлялись темно окрашенные ядра, которые рассматривались как мигрирующие глиобласты.

По прекращении сдавления пуповинных сосудов выраженность изменений нервных клеток головного мозга продолжала нарастать; рост нейробластов — как ядра, так и клеточного тела — длительное время оставался заторможенным. Значительная часть клеток погибала, подвергаясь распаду. Дистрофические и атрофические изменения клеток плодов, забитых тотчас после рождения, были выражены тем отчетливее, чем раньше во внутриутробном периоде производилась гипоксия. В частности, у некоторых животных, перенесших гипоксию на 16—17-м дне внутриутробного развития, в коре больших полушарий вообще не удавалось видеть нормально развивающиеся клетки (рис. 10). Более того, на месте многих из них обнаруживались лишь круглые, интенсивно закрашивающиеся ядра, окруженные едва различимым ободком цитоплазмы.

Эта своеобразная форма изменений клеток не имеет аналогов в гистопатологии зрелого мозга. То обстоятельство, что подобного рода картины отчетливо преобладают у резко ослабленных новорожденных и значительно реже встречаются у более жизнеспособных животных, делает сомнительной мысль о непосредственной обусловленности этих изменений первичным поражением клеток в процессе самой гипоксии. Скорее можно предполагать, что они возникли в результате хронической циркуляторной гипоксии, развивающейся по прекращении острой кислородной недостаточности. По-видимому, прямым подтверждением этого положения могло бы служить подобное изменение клеток при хронической циркуляторной гипоксии, вызванной иным способом.

Оказалось, что аналогичные картины развиваются в коре мозга новорожденных крыс с экспериментальной гидроцефалией, вызванной путем окклюзии силвиева водопровода у эмбрионов крыс 16—17-го дня развития. Известно, что повышение внутричерепного давления сопровождается сдавлением капилляров мозга, т. е. ведет к затруднению мозгового кровотока и соответственно к возникновению хронической циркуляторной гипоксии.



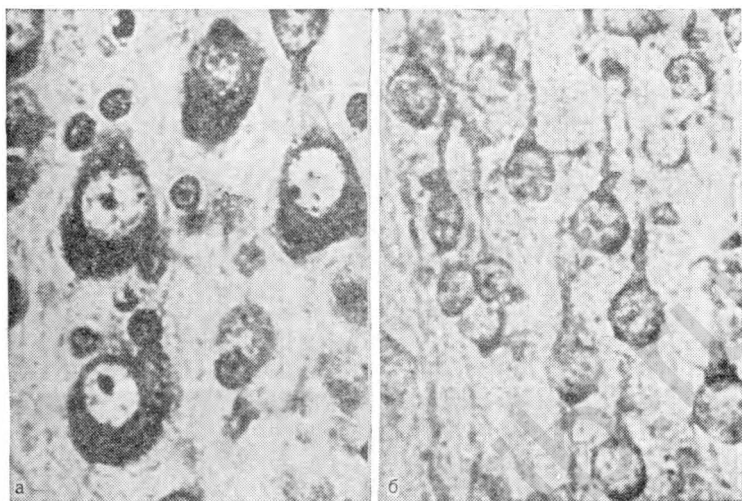
10. IV—V слои коры больших полушарий головного мозга новорожденной крысы.

а — контроль; б — после гипоксии на 16-й день внутриутробного развития. Метод Ниссля. Ув. 40×15 .

Отмеченное сходство клеточных изменений подтверждает большое значение нарушений общей и мозговой гемодинамики в патогенезе последствий острой гипоксии.

Независимо от стадии развития, на которой производилось сдавление сосудов пуповины, у крысят, забитых вскоре после рождения, сохранившиеся нервные клетки в коре больших полушарий также выглядели весьма своеобразно; на фоне резкого набухания ядер у многих из них выявлялись при окрашивании крезильовым фиолетовым необычайно тонкие длинные отростки, особенно верхушечный депдрит (рис. 11). Среди относительно зрелых клеток обонятельной коры выделялись крупные соматохромные клетки в состоянии резкого набухания и цитоплазмы и особенно ядра.

Позже по мере нормализации внутримозгового кровообращения нервные клетки начинали расти, дифференцироваться. Лучше всего росли и дифференцировались клет-



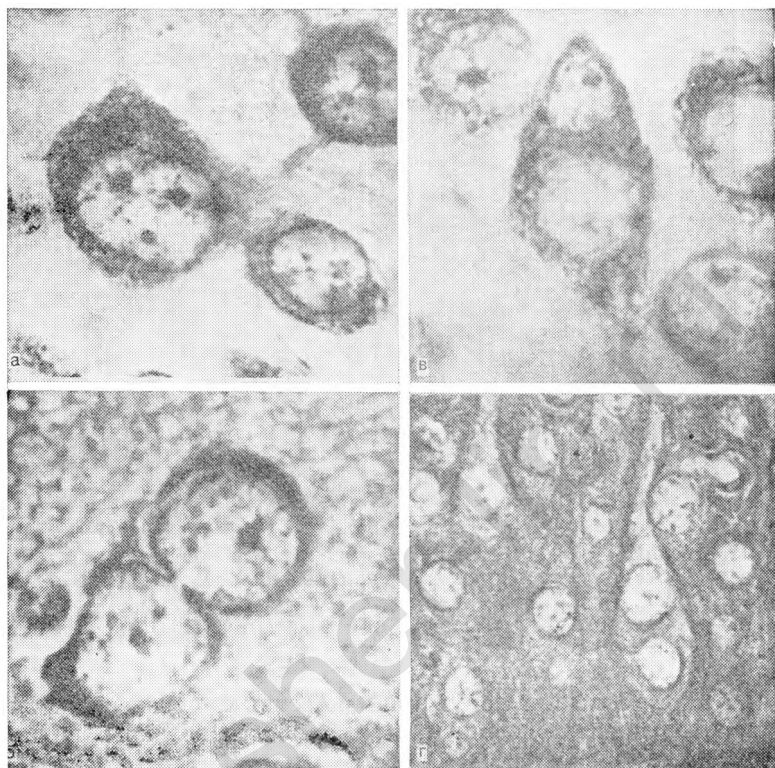
11. Нервные клетки больших полушарий головного мозга крысы в возрасте 7 дней. Конвексительная поверхность теменной области, V слой.

а — контроль; б — гипоксия на 21-й день внутриутробного развития. Метод Ниссля, Ув. 40×15 .

ки коры больших полушарий животных, перенесших гипоксию перед рождением, т. е. наиболее поздно в наших опытах.

Наиболее интенсивный рост и дифференцировка нейронов наблюдались у крысят на второй неделе жизни. К этому времени животные выправлялись и соматически. К 15-му дню многие клетки коры больших полушарий приобрели вполне зрелый вид, хотя и оставались уменьшенными по сравнению с контролем. В их цитоплазме накапливались большие количества вещества Ниссля. У животных, перенесших гипоксию на 18—19-м дне внутриутробного развития, можно было даже наблюдать гипертрофию отдельных нейронов IV—V слоя коры. В то же время ядро оставалось измененным, ядрышко — уменьшенным в размерах.

С 7-го дня постнатальной жизни в коре подопытных крысят начали обнаруживаться клетки с необычной структурой ядра, свидетельствующей, по-видимому, о подготовке клетки к амплотическому делению. Менее часто, но столь же отчетливо подобные картины обнаруживались и в подкорковых образованиях головного мозга. К 15-му дню



12. Различные стадии amitотического деления клеток коры больших полушарий головного мозга у крысы в возрасте 15 дней после гипоксии на 18-й день внутриутробного развития.

Метод Ниссля. Ув.: а, б, в — 90×15 ; г — 40×15 .

жизни этот процесс достигал максимальной выраженности. Наблюдалась тенденция к делению первичных клеток во всех группах опытов, но наибольшей степени она достигала у животных, перенесших гипоксию на 18—19-м дне эмбриональной жизни (рис. 12). В этих случаях увеличивалась общая плотность расположения клеток в коре.

Однако после 15-го дня жизни этот процесс довольно быстро прекращался, и к концу первого месяца постнатального периода можно было обнаружить лишь единичные клетки с двумя ядрами. Плотность расположения клеток к этому сроку уменьшалась, резко возрастало число погибших клеток, очагов выпадения. Из парно располо-



13. V слой коры двигательной области (C¹) у крысы в возрасте 30 дней после гипоксии на 18-й день внутриутробного развития. Метод Ниссля. Ув. 10×15.

женных клеток, которые можно было бы рассматривать как результат неполного расхождения разделившихся клеток, нередко одна погибала. Клетки выглядели дистрофичными, уменьшенными в размерах, с относительно крупным набухшим ядром, малым количеством РНК и вещества Ниссля. Обращали на себя внимание незрелость и выраженные патологические изменения карбохромных клеток II—III слоя коры.

В дальнейшем увеличивалось число очагов выпадения и склеротически измененных клеток преимущественно в V и VI—VII слоях коры (рис. 13). При импрегнации нервной ткани по Гольджи—Коксу у месячных крыс, перенесших гипоксию на 18—19-м дне внутриутробного развития, отчетливо выступали признаки недоразвития дендритного дерева многих нейронов коры и их патологические изменения. Наблюдались уменьшение числа конечных разветвлений дендритов, обеднение клеток шипиками, варикозности по ходу отдельных дендритов, особенно в их дистальных отделах и пр.

Эти данные косвенно могут свидетельствовать о стойких нарушениях взаимосвязей между нейронами коры и подкорковыми образованиями, а также о возможных изме-

непциях синаптического аппарата нейронов под влиянием антенатальной гипоксии. Сходные наблюдения приводятся в работах Н. Н. Боголепова [4] и некоторых других авторов, изучавших действие гипоксии на мозг взрослых животных.

Наряду с корой тяжело страдали и подкорковые образования. Гибель нервных клеток иногда приводила к макроскопически различимой атрофии зрительного бугра.

С некоторым запозданием начинались процессы миелинизации в белом веществе головного мозга. В последующем наблюдались заметные различия в интенсивности отложения миелина в белом веществе больших полушарий и стволовых отделов мозга. Наиболее активно этот процесс протекал в стволовой части мозга (особенно в проводящих путях, связанных с мозжечком). В белом веществе больших полушарий в начальный период (третья неделя жизни) наблюдались патологические изменения в структуре миелиновых волокон. К месячному возрасту у крыс, перенесших гипоксию, процессы миелинизации в белом веществе головного мозга не заканчивались. К этому времени еще сохранялись незрелые волокна наряду с отдельными патологически измененными и дегенерирующими волокнами.

В связи со сказанным целесообразно напомнить результаты наблюдений Windle [188] за развитием обезьян, перенесших интранатальную гипоксию. По данным этого автора, у подопытных животных даже через 8—10 лет продолжало регистрироваться постепенное исчезновение нервных клеток в различных отделах нервной системы, особенно в III и IV слоях коры постцентральной извилины. Аналогичны наблюдения Muers [133].

Таким образом, у животных, перенесших гипоксию в антенатальном периоде, в постнатальном периоде стабилизации состояния нервной ткани не наступает. Наоборот, после некоторой активизации роста клеточных элементов коры наступает срыв и довольно быстрое развитие атрофических процессов. Если можно рассматривать признаки amitотического деления нервных клеток коры как явление компенсаторного характера, то оно регистрировалось в тот период, когда и в норме происходят процессы наиболее активного роста и дифференцировки нейронов. С чем может быть связан и чем вызван срыв этого процесса и последующее нарастание патологических изменений со стороны нервных элементов головного мозга?

Можно предполагать, что недостаточно хорошо сформированные нервные клетки, не справляясь с нагрузками, которые непрерывно возрастают по мере того, как животное растет и развивается, подвергаются атрофии. Но возможно и другое предположение.

Выше мы отмечали, что уже в период острой гипоксии начинается миграция глиобластов в направлении корковой пластинки. Этот феномен наблюдали и другие исследователи. Однако в постнатальном периоде обращает на себя внимание удивительно малое число глиальных элементов в коре подопытных крысят. Как известно, основная масса глиальных клеток у крыс в норме мигрирует из перивентрикулярной области в кору и белое вещество между 21-м днем внутриутробного развития и 10—12-м днем постнатальной жизни. То обстоятельство, что в результате перенесенной гипоксии в области матрикса возникают значительные нарушения кровообращения и значительная часть клеток матрикса гибнет, хорошо согласуется с вероятностью возникновения определенного дефицита глиальных клеток в коре больших полушарий и сером веществе ядер основания.

Изучая в возрастном аспекте взаимоотношения астроцитов и сосудов, мы обратили внимание на более редкое расположение астроцитарной глии около сосудов мозга крыс, перенесших гипоксию.

Нередко отростки астроцитов были гипертрофированы, особенно в белом веществе.

Из материалов, полученных различными исследователями с помощью электронной микроскопии, известно, что у крыс глиальная мембрана, окружающая внутримозговые сосуды, возникает после рождения. Другими словами, характерные для зрелого мозга взаимоотношения между нервными клетками, глией и сосудами устанавливаются в процессе развития этих элементов в основном на протяжении первых $1\frac{1}{2}$ —2 нед постнатальной жизни. Напомним, что именно в этот период нервные клетки коры мозга крыс приобретают все черты зрелых нейронов. Обусловленный гипоксией дефицит глиальных элементов в коре, нарушение взаимоотношений между созревающими нервными клетками и капиллярами, связь между которыми устанавливается через глию, могут явиться одной из причин трофических расстройств нервной ткани. И если до 15-го дня жизни у подопытных крысят отмечалась активация процессов развития нервных клеток, то после этого срока начинался обратный процесс. Можно полагать, что причиной

наступления срыва является слабость или патология глиальных компонентов, истощение источника его образования. Питание нервной клетки нарушается, оказывается неполноценным, она не может функционировать или не справляется с нагрузками, которым подвергается зрелая нервная клетка. Начинается вторая фаза повреждения нервных клеток. Одновременно гибнут и капилляры.

Влияние гипоксии на глиальный компонент нервной ткани в период ее развития и распространенность такого влияния мало изучены. Но возможность существования такого пока, естественно, лишь предполагаемого механизма нарушения развития мозга после гипоксии, исключить нельзя.

Следствием нарушений во взаимоотношениях нейрона, глии и капилляра, очевидно, должно явиться нарушение трофических процессов. Однако расстройства трофики в развивающейся нервной ткани могут иметь и другую природу. Хотя трофические взаимоотношения в нервной системе млекопитающих — малоизученная область, отдельные экспериментальные исследования в этом направлении свидетельствуют об их существенном значении в жизнедеятельности нервной системы [65]. На основании ряда исследований последних лет можно сделать вывод, что в нормальном функционировании мозга большую роль играют влияния со стороны адренергической системы мозга, которая участвует и в компенсаторных процессах и в процессах морфофункциональной пластичности [33]. Было высказано предположение, что норадренергическая система является высшим центром или «головным ганглием симпатической системы» [41]. Известны восходящие норадренергические пучки, которые иннервируют практически все отделы центральной нервной системы, в том числе и кору головного мозга [75, 140]. Ядра, дающие начало этим пучкам, располагаются в различных отделах ствола мозга. Показано, что стимуляция или выключение норадренергической системы приводят к изменению в обмене РНК и белков, что можно рассматривать как одно из проявлений трофической функции нервной системы [33]. Существует тесная связь норадренергической системы с гипоталамо-гипофизарным комплексом; имеется прямой контроль со стороны норадренергической системы процессов нейросекреции в гипоталамических ядрах.

Совместно с холинергической норадренергическая система обеспечивает также регуляцию различных сторон гомеостаза [10]. Бесспорно, что нарушения гомеостаза во

время действия кислородной недостаточности не исчезает сразу после прекращения гипоксии. Одним из проявлений этих нарушений являются расстройства общего и мозгового кровообращения, о чем свидетельствуют клинические наблюдения последних лет [20]. Восстановление этой системы, а также становление нормальной функции дыхания после рождения в первую очередь зависят от ликвидации метаболических расстройств, в том числе газового и метаболического ацидоза, обуславливающих нарушение функции ряда внутриклеточных ферментативных систем. Не вдаваясь в подробности описания процессов регуляции гомеостаза в организме, отметим, что чувствительность некоторых ядер ствола мозга к кислородной недостаточности крайне высока. Так, по данным П. К. Анохина (1975) и Т. И. Беловой и соавт. [3], клетки ядра синего пятна реагируют на недостаток кислорода раньше всего. Возможно, что причины сохранения нарушений в системе регуляции кислородного гомеостаза в постгипоксическом периоде следует искать в центральных механизмах. Анализ развития острых и постгипоксических изменений ядер гипоталамуса, ствола мозга и продолговатого мозга крыс, подвергавшихся действию острой гипоксии на 18—19-м дне внутриутробного развития, с большой долей вероятности позволил утвердительно ответить на этот вопрос.

В ближайшую неделю после гипоксии в рассматриваемых областях мозга на первый план также выступали расстройства гемодинамики. В области III желудочка, как было показано ранее, наблюдаются наиболее тяжелые расстройства кровообращения после гипоксии. Отток в терминальные вены и в вену Галена оказывается затрудненным. Здесь наиболее часто возникают стазы, тромбозы и обширные кровоизлияния (рис. 14). Об этом же свидетельствуют данные литературы, клинические и патологоанатомические наблюдения [143].

В период новорожденности изменения в этих областях мозга в целом носили неспецифический характер и во многом были сходны с тем, что ранее было описано для коры больших полушарий. Однако уже у новорожденных крыс обращали на себя внимание выраженное отставание в развитии и процессы деструкции в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, в дорсальном ядре блуждающего нерва и в области синего пятна. В других ядрах гипоталамуса и ствола мозга и их ретикулярной формации изменения клеточных элементов не носили столь выраженного характера, особенно в моторных ядрах черепных нервов, в ядре



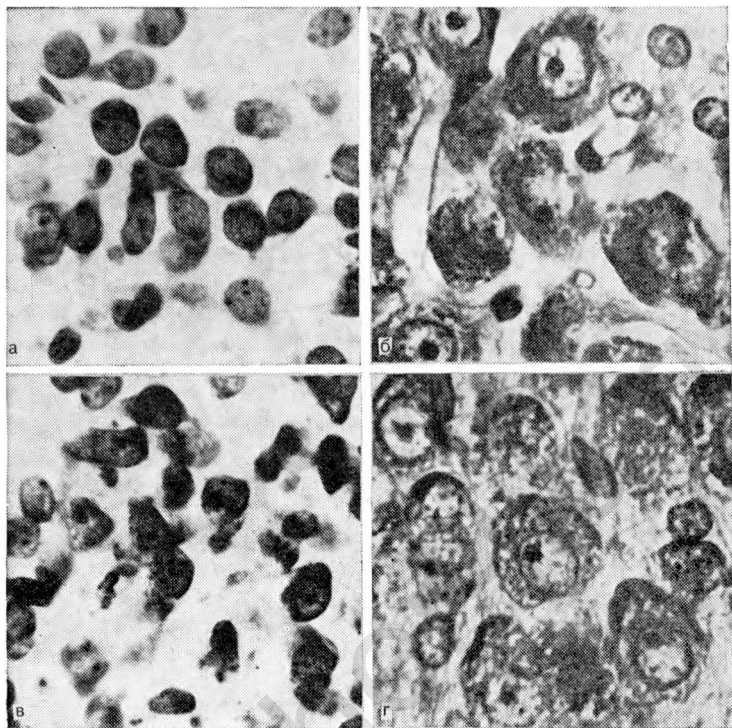
а



б

14. Участок головного мозга поворожденной крысы после гипоксии на 16 й день внутриутробного развития.

а — тромб в вене, отводящей кровь от сосудистых сплетений боковых желудочков и области III желудочка; б — венозный востой в сосудистом сплетении бокового желудочка. Окраска по Гейденгайну. Уя. 10×15 .



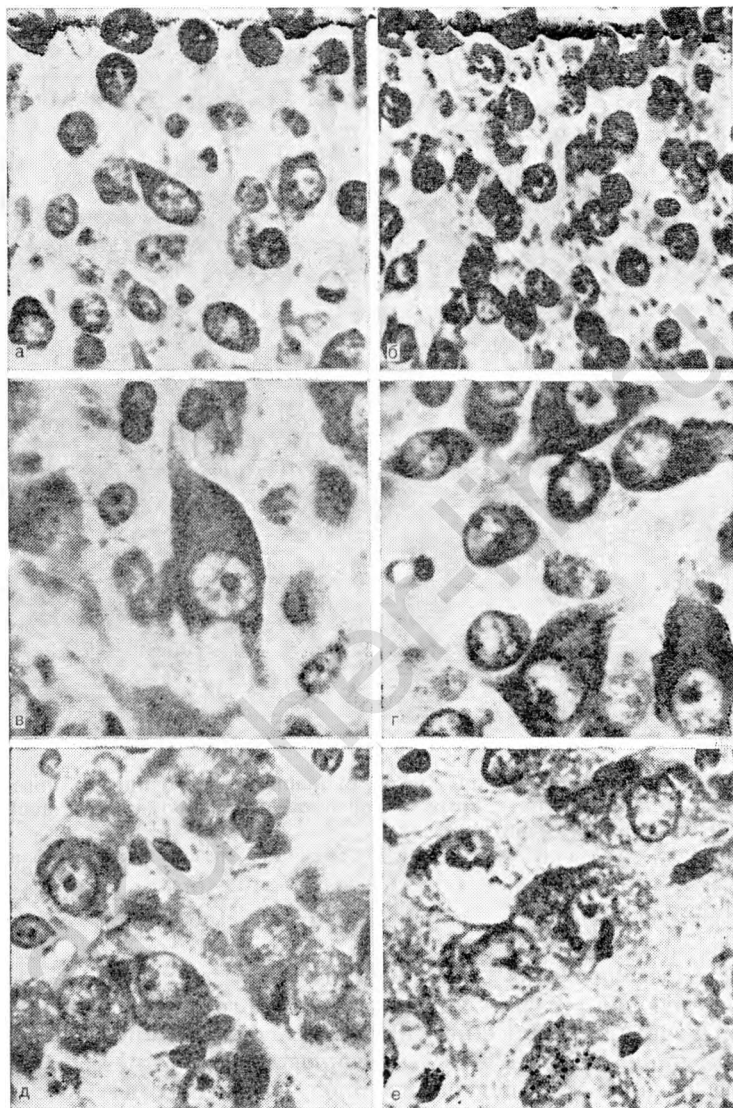
15. Возрастные изменения клеток супраоптического ядра у контрольных крыс (а, б) и крыс, перенесших гипоксию на 18-й день внутриутробного развития (в, г).

а, в — новорожденные крысы; б, г — 4-месячные крысы. Метод Ниссля. Ув. 40×15 .

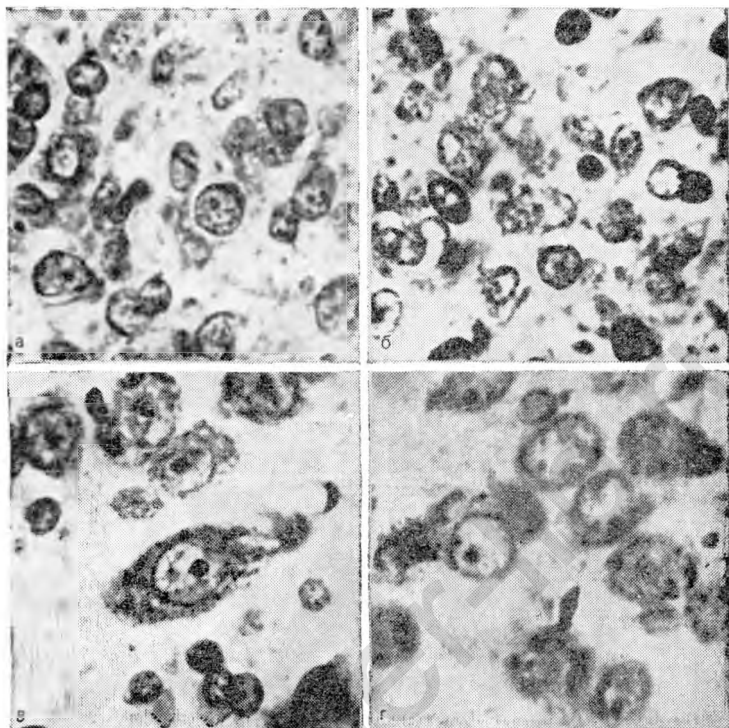
мезенцефалического корешка и в общем ядре (рис. 15—18).

Морфологическим изменениям центрального звена, участвующего в регуляции кислородного гомеостаза, сопутствовали тяжелые нарушения кровообращения и дыхания: цианотичность кожных покровов, редкое неправильное дыхание с приступами апноэ, в тяжелых случаях — дыхание типа «gaspings». Исследование функции внешнего дыхания у таких животных позволило выявить также снижение дыхательного объема [Е. В. Сюткина и др., 1982].

Однако в настоящее время мы не имеем данных, по которым можно было бы судить о роли этих ядер в организации ответа организма на кислородную недостаточность в



16. Возрастные изменения клеток паравентрикулярного ядра гипоталамической области у контрольных крыс (а, в, д) и крыс, перенесших гипоксию на 18-й день внутриутробного развития (б, г, е). а, б — новорожденные крысы; в, г — 15-дневные крысы; д, е — 4-месячные крысы. Метод Ниссля. Ув. 40×15 .

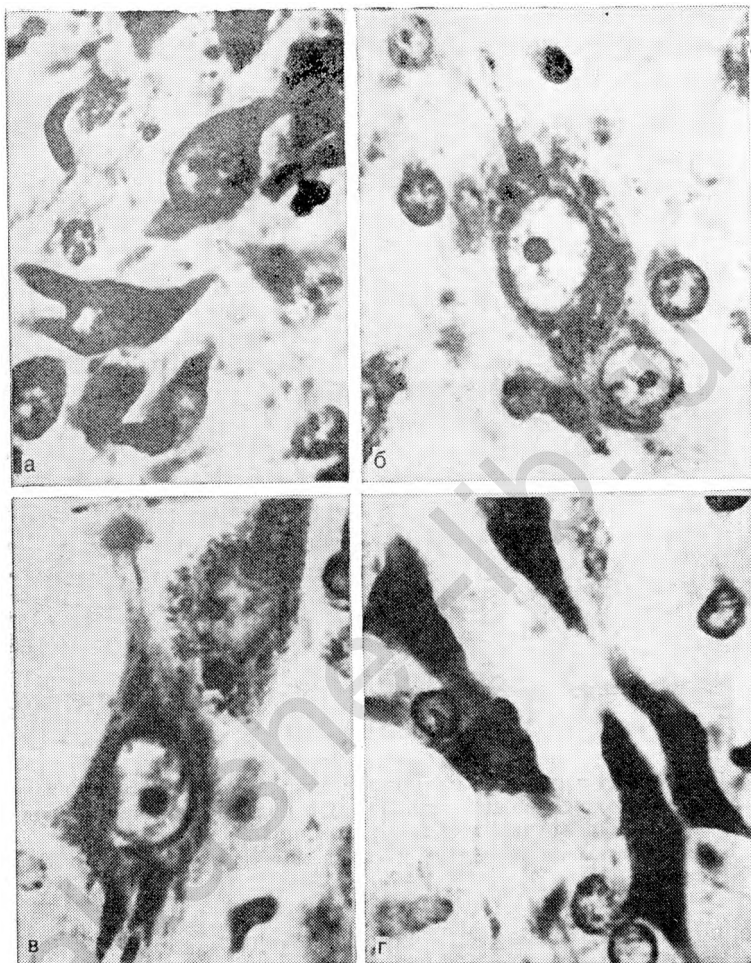


17. Возрастные изменения клеток дорсального ядра X пары черепных нервов у контрольных крыс (а, в) и крыс, перенесших гипоксию на 18-й день внутриутробного развития (б, г).

а, б — новорожденные крысы; в, г — 30-дневные крысы. Метод Ниссля. Ув. 40×15.

перинатальном периоде. Учитывая непосредственное действие антенатальной гипоксии и на другие органы (легкие, сердце), мы не можем отнести все нарушения гомеостаза в неонатальном периоде только за счет центральных механизмов [11].

К концу первой недели жизни постепенно улучшается общее состояние тканей, исчезают признаки отека, рассасывается клеточный детрит в межклеточном веществе; на месте бывших кровоизлияний начинают оформляться порэнцефалические полости или кисты. По мере нормализации гемодинамики, особенно к концу второй недели жизни, как и в других отделах больших полушарий мозга, процессы роста и дифференцировки начинают превалиро-



18. Возрастные изменения клеток обоюдного ядра крыс, перенесших гипоксию на 18-й день внутриутробного развития.

а — новорожденная крыса; б — 15-дневная крыса; в, г — 30-дневные крысы; г — выраженный пикноз цитоплазмы, сморщивание и уменьшение размеров ядра, эктопия ядра. В остальных случаях (а, б, в) изменения практически отсутствуют. Метод Ниссля. Ув. 40×15 .

вать над процессами деструкции. Одновременно на этом фоне отчетливее становятся процессы различия между степенью повреждения различных структур головного мозга. По-прежнему наблюдается более выраженное отставание в развитии и деструктивные процессы в паравентрикуляр-

ном ядре гипоталамической области и в дорсальном ядре блуждающего нерва. В то же время в клетках мезенцефалического корешка V пары черепных нервов и в обоюдном ядре световая микроскопия не позволяет выявить каких-либо существенных отклонений по сравнению с таковыми контрольных животных. К этому же времени становятся отчетливыми изменения в ретикулярной формации переднего гипоталамуса и в отдельных клетках ретикулярной формации продолговатого мозга, особенно вокруг обоюдно-ного ядра.

После кратковременного «восстановительного» периода, как и в коре больших полушарий, вновь усиливаются деструктивные процессы. Анализ препаратов мозга животных 1—4-го месяца жизни, включающий период полового созревания, свидетельствует о более широком вовлечении в патологический процесс структур подбугорных и стволовых отделов мозга. Помимо паравентрикулярного ядра в гипоталамической области, патологические изменения начинают выявляться в супраоптическом, преоптическом и супрахиазматическом ядрах, в некоторых ядрах заднего гипоталамуса и в латеральных ядрах ретикулярной формации переднего гипоталамуса. В ретикулярной формации среднего мозга, в продолговатом мозге вокруг обоюдно-ного ядра появляются гомогенно окрашенные циклотичные крупные нейроны с резко уменьшенным и деформированным ядром, которые обычно рассматриваются как погибающие. Аналогичные нейроны иногда встречаются у подопытных животных и в самом обоюдном ядре. В 3-месячном возрасте выявились изменения в мелкоклеточном латеральном ядре ретикулярной формации продолговатого мозга, которое, как полагают, выполняет прессорную функцию. Цитоплазма клеток лишена вещества Ниссля, состоит из оптически пустых ячеек; вокруг клеток скопления глиальных элементов с признаками нейронофагии.

Изменения клеточных элементов в рассматриваемых отделах мозга животных, подвергшихся гипоксии, сопровождалась изменениями и в сосудистой системе. Так, в области паравентрикулярных ядер гипоталамуса, которые у здоровых животных имеют обильную капиллярную сеть, уже на глаз отмечалось уменьшение плотности сосудисто-капиллярной сети по сравнению с контролем. Очевидно, это связано не только с меньшей интенсивностью новообразования капилляров в раннем возрасте, но и с параллельно происходящей деструкцией капилляров и нервных клеток в более позднем возрасте (рис. 19).



19. Атрофия капилляров и нервных клеток в области зрительного бугра у крысы в возрасте 15 дней после гипоксии на 18-й день внутриутробного развития. Метод Ниссля. Ув. 40×15.

В дальнейшем в возрасте 4—5 мес в состоянии гипоталамических ядер и ядер ствола мозга животных, подвергавшихся действию гипоксии в антенатальном периоде, не наблюдалось нормализации. По степени патологических изменений клеток в отдельных ядрах указанных отделов мозга в этом возрасте они располагались следующим образом:

Гипоталамус

Супраоптическое ядро	++
Супрахиазматическое ядро	+++
Паравентрикулярное ядро	++++
Ядра ретикулярной формации	++++

Средний мозг

Ядро мезенцефалического корешка	+
Синее пятно	++++
Клетки ретикулярной формации	+++

Продолговатый мозг

Моторные ядра черепных нервов	—
Обоюдное ядро	+
Дорсальное ядро блуждающего нерва	++++
Ядра ретикулярной формации	++ (до +++)

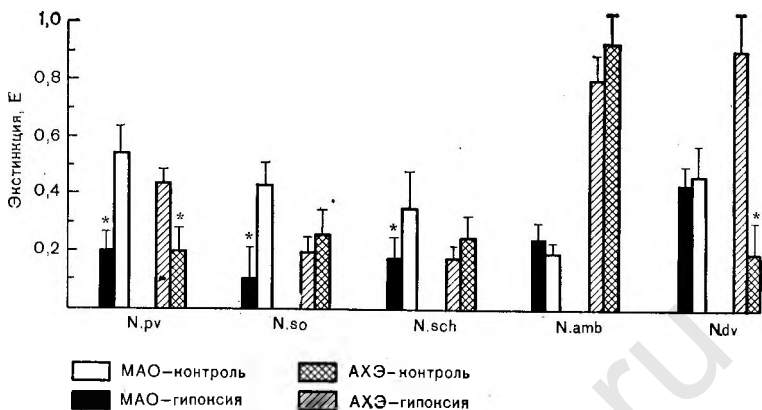
У 3—4-месячных животных, перенесших гипоксию, в пейросекреторных ядрах гипоталамической области отмечено появление особо крупных клеток. Так, относительная величина площади наиболее крупных клеток в супраоптическом ядре у крыс, подвергшихся гипоксии, достигала 300 ед., тогда как у контрольных крыс она составляла лишь 220 ед.; в паравентрикулярном ядре — 360 ед. в опыте и 170 в контроле; в супрахиазматическом ядре — 360 ед. в опыте и 170 в контроле.

Гипертрофия части клеток в супраоптическом ядре сопровождалась вакуолизацией ядра, иногда конденсацией ядерного хроматина, гипертрофией области перикариона, уменьшением количества и смещением вещества Ниссля на периферию клетки, увеличением числа мелких гранул РНК. При окраске паральдегид-фуксиновым по методу Гомори в цитоплазме этих клеток наблюдались многочисленные мелкие гранулы нейросекрета, по ходу аксонов и вблизи капилляров — скопление более крупных глыбок нейросекрета; гранулы нейросекрета наблюдались и в глиальных клетках около сосудов.

В отличие от супраоптического ядра в паравентрикулярном ядре очень редко встречались скопления нейросекрета по ходу аксона или в межклеточном веществе. Создавалось впечатление о замедлении выведения нейросекрета и снижении нейросекреторной активности этого ядра.

О различном уровне функциональной активности разных ядер свидетельствуют также исследования активности ферментов моноаминоксидазы (моноамин: кислород-оксидоредуктаза, дезаминирующая, КФ 1.4.3.4) (МАО) и ацетилхолинэстеразы (АХЭ, 3.1.1.7). Для выявления активности МАО использовали метод Гленнера с триптамином в качестве субстрата с последующей цитофотометрией на сканирующем микроскопе-фотометре фирмы «Оптон» (ФРГ) при 570 нм; активность МАО выражали в относительных единицах оптической плотности. Активность АХЭ выявляли по методу Васильевой (модификация метода Карновского); цитофотометрия производилась при 480 нм. В каждом случае просчитывали от 30 до 100 клеток. Суммарные результаты представлены на рис. 20.

В паравентрикулярном, супраоптическом и супрахиазматическом ядрах выявлено достоверное снижение активности МАО. В ядрах продолговатого мозга соответствующих изменений не обнаружено. Статистически значимое увеличение активности АХЭ пайдепо в клетках паравен-



20. Изменение активности MAO и АХЭ в паравентрикулярном (N. pv), супраоптическом (N. so), супрахиазматическом (N. sch), обоюдном (N. amb) ядрах и дорсальном ядре X пары нервов (N. dv) у 4-месячных крыс, перенесших гипоксию на 18-м дне внутриутробного развития. Активность ферментов выражена в условных единицах оптической плотности. * — различия статистически достоверны.

трикулярного ядра и дорсального ядра блуждающего нерва.

Известно, что гипоталамус обладает наивысшей активностью MAO [6]. Снижение активности этого фермента, регулирующего уровень медиаторов в нервных структурах, в нейросекреторных ядрах гипоталамуса, может свидетельствовать об ослаблении потока импульсов, посылающих сюда свои аксоны адренергических нейронов среднего мозга, что согласуется с выявленными изменениями клеток в различных ядрах среднего мозга.

Повышение активности АХЭ в паравентрикулярном ядре и в дорсальном ядре блуждающего нерва у крыс, перенесших гипоксию, может отражать состояние определенного перенапряжения и рассматриваться как компенсаторная реакция на повышение возбудимости животных. Об этом свидетельствуют наблюдения за поведением животных, которые реагируют высокоэмоциональной реакцией на прикосновение, попытки взять их в руки; на первый план выступает реакция страха, переходящая часто в агрессию. Подобный характер реагирования животного говорит о вовлечении в процесс не только подкорковых структур, но и корковых отделов лимбической системы.

Наметившаяся избирательность поражения определенных центров головного мозга, связанных с анализом внутренней среды организма, эмоциональной окраской поведения, со временем, вероятно, позволит лучше понять причины тех вегетативных дистоний, неуравновешенности эмоциональных реакций, лабильности сосудистой системы, астении, которые закономерно наблюдаются клиницистами у многих детей, перенесших гипоксию. Как мы уже указывали выше, современные методы звуковой и компьютерной томографии позволяют «видеть» морфологический субстрат неврологических нарушений у детей с перинатальными повреждениями мозга. При этом наиболее часто обнаруживаются последствия повреждений в области III желудочка.

Анализ результатов изучения постгипоксических нарушений развития мозга позволяет сделать следующее заключение. Чем раньше во внутриутробном периоде эмбрион подвергается кислородному голоданию, тем отчетливее выражены в последующем явления дисгенеза, нарушения роста нервных клеток, деструктивные процессы. Однако независимо от того, на каком этапе внутриутробного развития действуют условия кислородной недостаточности, они влекут за собой длительно текущий, довольно сложный по механизмам своего развития процесс, в результате которого и формируются отдаленные последствия гипоксии. В этом процессе можно выделить по крайней мере четыре периода: 1) непосредственное действие кислородной недостаточности; 2) нарушение общей и мозговой гемодинамики; 3) восстановление и стимуляция развития («компенсация»); 4) прогрессирующие атрофические изменения мозга.

Вероятно, определяющим моментом в разворачивании всей патологической картины в дальнейшем развитии организма, однажды пострадавшего от гипоксии, является период, непосредственно следующий за ее прекращением. Расстройства циркуляции, слабость регуляторных механизмов, неспособность восстановить нормальные взаимоотношения являются, по-видимому, важнейшими причинами, определяющими последующие события. На данном этапе мы не можем достаточно полно оценить степень первичных повреждений нервных клеток. Однако электронная микроскопия позволяет выявить уже в процессе гипоксии изменения структуры клеточных мембран, митохондрий нервных клеток, отек глиальных элементов, изменения в структуре дендритов [Brierly et al., 1974, Боголепов Н. Н.,

1979]. Хотя о степени обратимости, т. е. о прогностическом значении этих изменений, пока ничего не известно, мы отнюдь не склонны игнорировать значение этих сдвигов. В то же время мы должны отметить выраженные изменения мозговой гемодинамики уже во время гипоксии и особенно после нее. Вслед за этим и обнаруживаются морфологические признаки нарушения развития нервных элементов.

Мы подробно остановились на общем ходе структурных изменений в коре и некоторых подкорковых образований больших полушарий развивающегося мозга, подвергнувшегося действию острой гипоксии в антенатальном периоде. Однако характер и степень повреждений неодинаковы в различных отделах мозга. Разный уровень развития, неоднородность структурных и метаболических характеристик или особенности cito-, хемо- и ангиоархитектоники мозга обуславливают разную чувствительность его отделов к действию повреждающих факторов. Действительно, различия прослеживаются при сравнении разных полей коры, отдельных ядер подкорковых структур и ствола мозга. По степени повреждения отчетливо разнятся головной и спинной мозг. В целом с точки зрения распространенности мы можем говорить о диффузных поражениях развивающегося мозга под влиянием острой гипоксии, учитывая при этом указанную выше последовательность развития патологического процесса.

Спинной мозг

Исследования спинного мозга являются актуальными в свете большой частоты нарушения функции внешнего дыхания и двигательных расстройств у детей.

В работах Hausbrandt (1938), Elgio (1962) и А. Ю. Патнера с соавт. (1972—1979) было показано, что спинной мозг может повреждаться во время рождения ребенка от механических воздействий при неблагоприятно протекающих родах, если он ранится зубом эпистрофея, складками твердой мозговой оболочки или вследствие нарушения кровоснабжения при пережатии позвоночных артерий или артерии Адамкевича.

В то же время наши экспериментальные и патогистологические данные свидетельствуют о том, что развитие спинного мозга может нарушаться во внутриутробный период. В частности, было показано, что у крыс, перенесших гипоксию во внутриутробном периоде, обнаруживаются

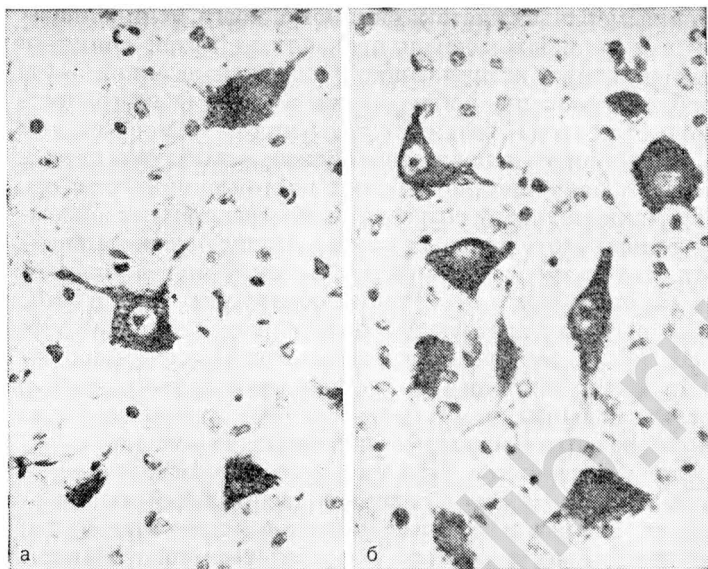
изменения нервных клеток спинного мозга, спинальных ганглиев и нервных волокон проводящих путей спинного мозга. Изменения, возникающие после перенесенной внутриутробной гипоксии, наблюдаются в течение всего постнатального периода развития животного. В первые дни после рождения они носят генерализованный характер и затрагивают большинство нервных клеток спинного мозга, а ко времени полового созревания пострадавшими оказывается только часть нервных клеток. Наши подсчеты показывают, что у взрослых животных, например в шейном отделе спинного мозга, изменения обнаруживаются в 5,6% крупных нервных клеток, 10,5% нервных клеток средних размеров и 21% мелких нервных клеток. Степень повреждения структур спинного мозга, как и головного мозга, бывает тем большая, чем в более ранние сроки внутриутробного развития животное переносит гипоксию.

К числу измененных нервных клеток относятся нейроны, посылающие аксоны к основной дыхательной мышце — диафрагме. Повреждение этих нейронов может привести к парезу диафрагмы и явиться непосредственной причиной расстройства дыхания у новорожденных.

Однако обращает на себя внимание тот факт, что среди мотонейронов наиболее часто и в большом количестве поражаются нервные клетки передневнутренней группы переднего рога (рис. 21) [эта группа клеток, по данным Л. В. Блуменау (1925), образует колонну по всей длине спинного мозга и иннервирует мышцы позвоночника]. Специально выполненный в эксперименте подсчет плотности капилляров в передневнутренней группе переднего рога у взрослых подопытных животных, перенесших внутриутробную гипоксию, показал резкое (почти в два раза) уменьшение их плотности по сравнению с контрольными животными того же возраста.

Исходя из результатов, полученных как на патологоанатомическом, так и на экспериментальном материале, можно предположить, что повреждение части мотонейронов передневнутренней группы переднего рога и нарушение их кровоснабжения могут быть одной из причин гипотонии мышц позвоночника, которая приводит к нарушению двигательной активности ребенка, связанной с функцией этих мышц, например держание головки, переворот с живота на спину и со спины на живот, сидение, стояние, а при последующем его развитии — к плохой осанке, в том числе к сутулости.

Как мы отмечали выше, наряду с мотонейронами стра-



21. Мотонейроны передне-внутренней группы переднего рога на уровне C_5 .

а — мотонейроны контрольной взрослой крысы; б — измененные мотонейроны взрослой крысы, перенесшей внутрибрюшную гипоксию; видны распыление тигроида, эктопия ядра. Окраска по методу Ниссля. $\times 140$.

дают мелкие клетки, являющиеся вставочными нейронами. Во всех исследованных нами случаях измененными были также мелкие клетки латерального отдела промежуточной зоны, на которых оканчиваются волокна пирамидного и руброспинального трактов.

Электрофизиологическую расшифровку повреждения вставочных нейронов спинного мозга дали Van Harreveld и Trubatch (1974). Эти авторы, нарушая кровоснабжение поясничного отдела спинного мозга у взрослых кошек, в отдаленные сроки после операции наблюдали у них экстензорную позу нижних конечностей, а запись биопотенциалов свидетельствовала о наличии спастических разрядов в мотонейронах поясничного отдела спинного мозга. Проведенное ими гистологическое исследование спинного мозга позволило выявить повреждение вставочных нейронов и гибель синаптических окончаний их волокон на мотонейронах.

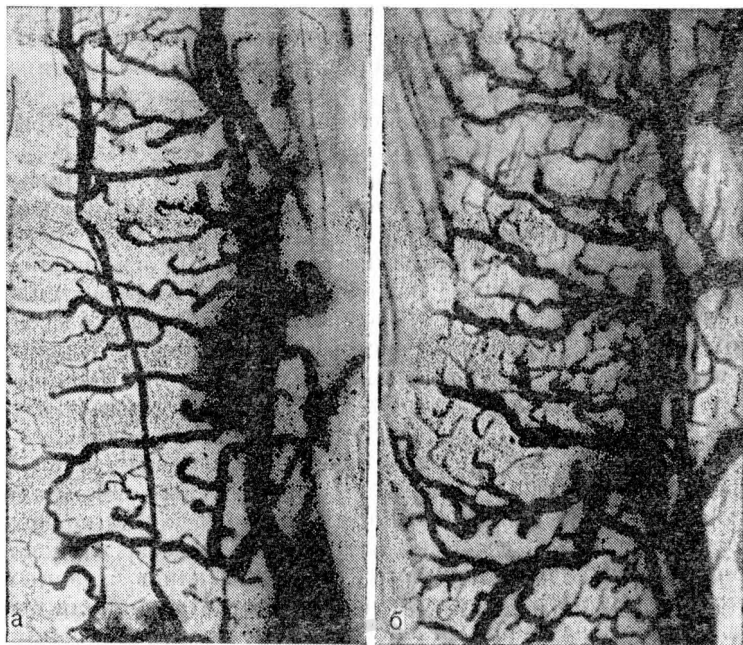
Исходя из экспериментальных исследований Van Harreveld и Trubatch, можно предположить, что у детей со

спастическими формами детского церебрального паралича в поврежденных вставочных нейронах спинного мозга происходит искажение информации, поступающей по пирамидному и руброспинальному трактам. В результате возникают спастические разряды мотонейронов, на которых оканчиваются пострадавшие вставочные нейроны. В результате этого происходит усиление той спастики, которая, как это считается, связана с поражением соответствующих отделов головного мозга.

Обращает на себя внимание тот факт, что измененные нейроны спинного мозга располагаются преимущественно в зонах коллатерального кровоснабжения на стыке бассейнов разных артериальных систем — серого и белого вещества, а также артерий передних и задних рогов. Подобное распределение нервных клеток заставило нас детально изучить состояние кровеносной системы спинного мозга.

У животных, перенесших внутриутробную гипоксию и проживших до половозрелого возраста, мы наблюдали изменения в строении кровеносной системы как на поверхности спинного мозга, так и в мозговом веществе. Изменения на поверхности спинного мозга касались главным образом венозной системы и наиболее отчетливо были выражены в поясничном отделе спинного мозга, где формирование кровеносной системы завершается лишь после рождения животного. Здесь отмечалось увеличение числа венозных сосудов 3—4-го порядка и их расширение по сравнению с контрольными животными. Кроме того, у подопытных животных в состав венозной сети входило большее число венозных петель, т. е. венозная сеть представлялась менее дифференцированной, чем у контрольных животных. Таким образом, условия оттока венозной крови от мозгового вещества у подопытных животных, перенесших внутриутробную гипоксию, оказались нарушенными по сравнению с таковыми у контрольных животных (рис. 22).

Исследование капиллярной сети серого вещества спинного мозга показало, что у подопытных животных по сравнению с контрольными диаметр капилляров внутримозговой сосудистой сети увеличен. Так, например, у контрольных животных на препаратах спинного мозга, сосуды которого инъецированы черной тушью, диаметр 52,23% капилляров колеблется от 1,92 до 3,42 мкм и только в 14,77% случаев калибр капилляров находится в пределах от 4,18 до 5,7 мкм. У подопытных животных, наоборот, малый диаметр капилляров отмечается в 18,53%, а боль-



22. Венозная сеть на латеральной поверхности поясничного отдела спинного мозга контрольной взрослой крысы (а) и подопытной крысы, перенесшей внутрибрюшную гипоксию (б). Видны увеличение числа венозных сосудов и их расширение. Венозная сеть состоит из большего числа венозных петель. Инъекция сосудов мозга 3% раствором желатина в черной туши. Артериальные сосуды удалены. $\times 100$.

шой — в 53,8% случаев. Расширение внутримозговых капилляров дает основание предполагать снижение компенсаторных возможностей сосудистой системы спинного мозга подопытных животных.

Кроме того, исследование проницаемости капиллярного русла к альбуминам крови, меченым флюоресцентной меткой (синим Эванса), позволило выявить также нарушение функции гематоэнцефалического барьера у животных, перенесших внутрибрюшную гипоксию. «Метка» выходила за пределы капилляров и присутствовала в цитоплазме и ядре нервных клеток. «Метка» выявлялась лишь в части нейронов, среди которых преобладали мелкие нервные клетки.

Из данных литературы известно, что выхождение «метки» из сосудистого русла становится возможным при

нарушении целостности контактов между эндотелиальными клетками сосудистой стенки, нарушении базальной мембраны капилляров и т. д.

Локализация «меченых» нервных клеток в зонах коллатерального кровоснабжения и преимущественное «свечение» мелких нервных клеток совпадает с нашими данными, полученными с помощью других гистологических методов исследования.

Полученные нами данные о состоянии кровеносной системы спинного мозга у подопытных животных, перенесших внутриутробную гипоксию, свидетельствуют о том, что кровоснабжение нервных клеток у них оказывается нарушенным по сравнению с таковым у контрольных животных.

Таким образом, выполненные нами исследования показывают, что процесс повреждения структур спинного мозга, начавшийся еще внутриутробно, продолжается и в постнатальном периоде. При этом наряду с нервными клетками, иннервирующими дыхательные мышцы, пострадавшими оказываются нейроны спинного мозга, входящие в состав дуги двигательного рефлекса. Наиболее часто встречающееся как при исследовании патологоанатомического материала, так и в эксперименте повреждение мотонейронов передневнутренней группы переднего рога может явиться одной из причин гипотонии мышц позвоночника, а изменения вставочных нейронов, на которых сканчиваются волокна пирамидного и руброспинального трактов, может приводить к усилению спастического состояния мышц, связанного, как принято думать, с поражением соответствующих отделов головного мозга.

БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГА

Т. П. Жукова, Е. Г. Сорокина, Х. Плат, И. Рихтер

В предыдущем разделе было показано, что острая циркуляторная гипоксия плода или новорожденного влечет за собой длительно текущий патологический процесс, в котором можно различить несколько стадий. По-видимому, совершенно особое место занимает стадия, которая наступает вслед за острой гипоксией и характеризуется, с одной стороны, расстройством мозгового кровообращения, с другой — глубокими нарушениями процессов роста и дифференцировки клеточных элементов головного и спинного мозга. Именно эта стадия совпадает с наиболее ответствен-

ными периодами постнатальной адаптации и созревания организма, особенно его мозга.

Морфологические изменения со стороны сосудистой системы мозга свидетельствуют о состоянии хронической гипоксии в этот период, в основе которой, вероятно, лежат не только нарушения процессов доставки кислорода и субстратов окисления, но и глубокая дезорганизация клеточного метаболизма. Состояние паренхиматозных элементов нервной ткани говорит о серьезных расстройствах ее трофики, в первую очередь пластических процессов. Эти два типа изменений и определили направление наших дальнейших исследований.

Ограничение доставки кислорода в ткани вызывает быстрое падение его напряжения в клетках. У плода перед рождением после пережатия сосудов пуповины напряжение O_2 падает до критического уровня уже в первую минуту. В последующем оно практически не меняется. Как показали наши исследования, во время циркуляторной гипоксии вплоть до прекращения сердечной деятельности в мозговой ткани плода остается 30—40% O_2 , который не может быть утилизирован клетками. Это свидетельствует о быстро нарастающем нарушении окислительно-восстановительных процессов и энергетического обеспечения жизнедеятельности организма. Развертывание комплекса этих процессов и обуславливает повреждающее действие гипоксии.

Исходя из этого, мы проследили изменение ряда параметров, характеризующих состояние окислительно-восстановительных процессов, углеводного и энергетического обмена, а также показателей, определяющих метаболизм белков мозга, во время острой гипоксии и в постгипоксическом периоде.

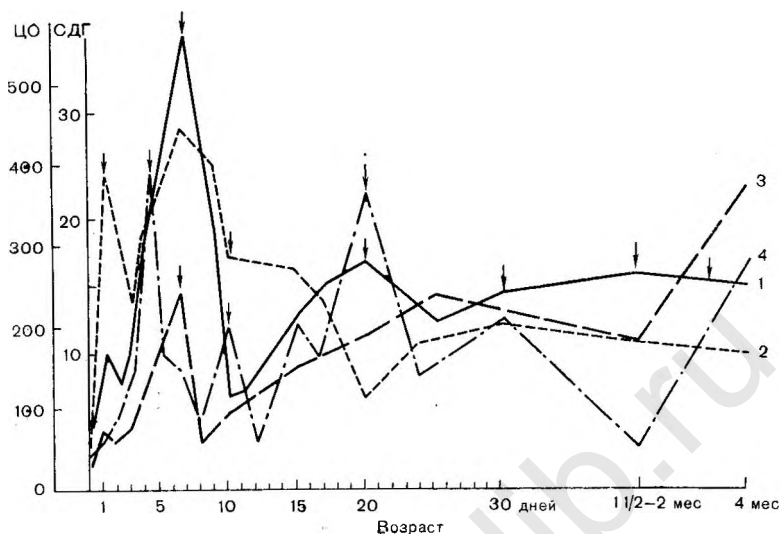
С этой целью была изучена активность цитохромоксидазы (ЦО; КФ 1.9.3.1) по методу, основанному на спектрофотометрической оценке интенсивности окисления восстановленного цитохрома с в надосадочной жидкости после предварительной обработки гомогената нервной ткани дезоксихолатом натрия или тритоном 100 х. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ; КФ 1.3.99.1) и глицерол-3-фосфат-дегидрогеназы (ГФДГ; КФ 1.1.1.8) устанавливали по образованию формазана йоднитротетразолия хлорида в гомогенате нервной ткани в присутствии цианистого натрия. Для определения активностей глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФДГ; КФ 1.1.1.49), лактатдегидрогеназы (ЛДГ; КФ 1.1.1.27), молочной кислоты и

адениннуклеотидов были использованы спектрофотометрические методы, основанные на регистрации соотношения окисленных и восстановленных никотинамидных нуклеотидов (прямой и непрямой тест Варбурга). Активность АТФ-аз определяли по накоплению в ходе реакции неорганического фосфора. Активность Na-K-активируемой АТФ-азы вычисляли по разности между активностью общей и Mg-активируемой АТФ-азой. Содержание гликогена в ткани устанавливали по методу Дюбуа по образованию цветной реакции с фенолсерной кислотой.

Помимо этого, изучали содержание свободных аминокислот в ткани мозга и сыворотке крови и интенсивность внедрения меченных по ^{15}N аминокислот в белки мозга и печени. Параллельно цитофотометрически определяли содержание ДНК в ядрах различных клеток коры больших полушарий и в зоне матрикса.

Работа проведена на крысах линии Вистар. Гипоксии подвергались плоды 18—19-го дня развития. Пережатие сосудов пуповины прекращали, когда частота сердечных сокращений падала до 45—50 уд/мин.

Известно, что даже на очень ранних стадиях развития эмбрион способен выполнять практически весь комплекс реакций, необходимых для освобождения энергии как аэробным, так и анаэробным путем превращения веществ. Однако в процессе раннего онтогенеза могут меняться субстраты, идущие на образование богатых энергией соединений, а также значимость отдельных переносчиков электронов, в частности цитохромов, в окислительно-восстановительных процессах. Поздний фетальный и ранний постнатальный периоды развития характеризуются увеличением концентрации и повышением активности ряда ферментов, обеспечивающих растущий уровень потребностей в энергии нервных элементов в процессе их роста и дифференцировки. Для ЦО и СДГ показано, что их концентрация и активность в ткани мозга увеличиваются особенно интенсивно в период раннего постнатального онтогенеза. Однако, по данным Brehier с соавт. (52), у крыс активность СДГ достигает максимума в эмбриональном периоде между 15-м и 17-м днем беременности, что совпадает с максимумом размножения нервных элементов в переднем мозге и синтеза белка. К рождению она снижается и затем вновь начинает увеличиваться к концу первой недели жизни. Активность ЦО, напротив, быстро возрастает сразу после рождения.



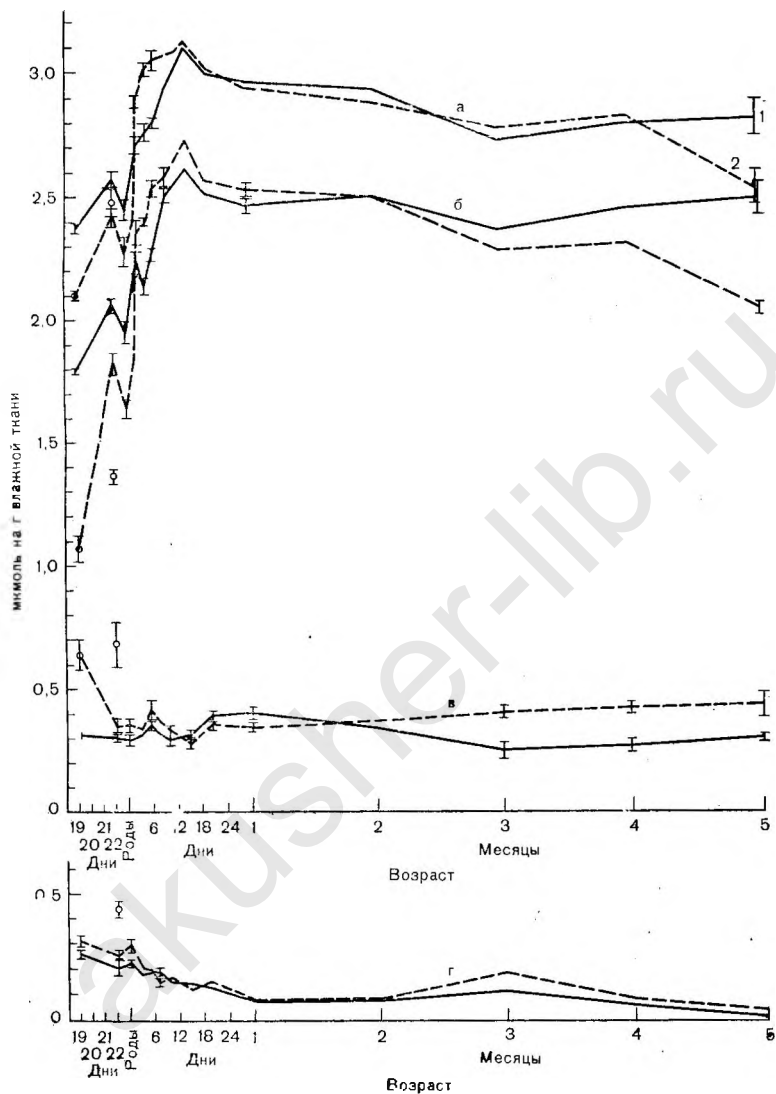
23. Изменения активности ЦО и СДГ в мозговой ткани крыс разного возраста, перенесших гипоксию во внутриутробном периоде. Представлены средние арифметические величины. Достоверные различия обозначены стрелкой ($P < 0,01$). Активность ЦО выражена в мкмоль на 1 мг белка в 1 мин.

Активность СДГ — в мкг формазана на 1 мг белка в 1 мин. 1 — ЦО, контроль; 2 — ЦО, гипоксия; 3 — СДГ, контроль; 4 — СДГ, гипоксия.

Активность АТФ-аз в нервной ткани незрелорождающихся животных обнаруживается к концу внутриутробного развития. При этом участие Na-K-активируемой АТФ-азы в обеспечении энергией «натриевого насоса» начинает выявляться с момента структурного и функционального созревания нейронов.

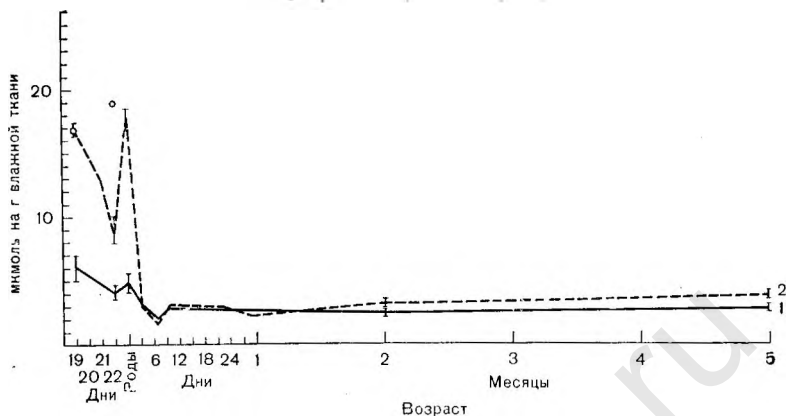
В настоящее время мы все еще мало знаем о влиянии острой гипоксии в антенатальном периоде на становление метаболических процессов в развивающемся мозге. Отдельные исследования свидетельствуют лишь о том, что адаптивные реакции метаболизма нервной ткани в ответ на кислородную недостаточность отличаются от соответствующих реакций взрослого организма [64, 121]. К сожалению, данные исследований метаболических отклонений в отдаленные сроки постгипоксической энцефалопатии крайне ограничены.

В наших опытах в период острой гипоксии и в ближайшие сроки после нее мы не смогли выявить четких отклонений в активности ЦО и СДГ в ткани мозга плодов 18—



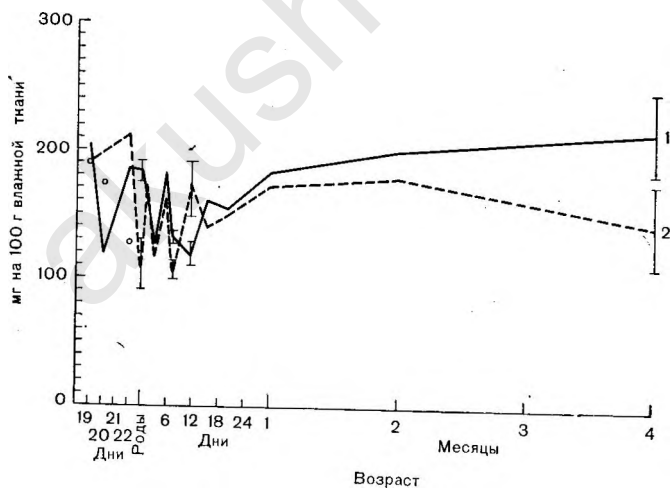
24. Содержание адениннуклеотидов в мозговой ткани крыс разного возраста, перенесших внутриутробную гипоксию.

1 — контроль; 2 — после внутриутробной гипоксии; 3 — острая гипоксия; а — суммарные нуклеотиды; б — АТФ; в — АДФ; г — АМФ. Представлены средние арифметические величины. Ошибки средних арифметических (вертикальные линии) приведены в тех случаях, когда $P < 0,01$.

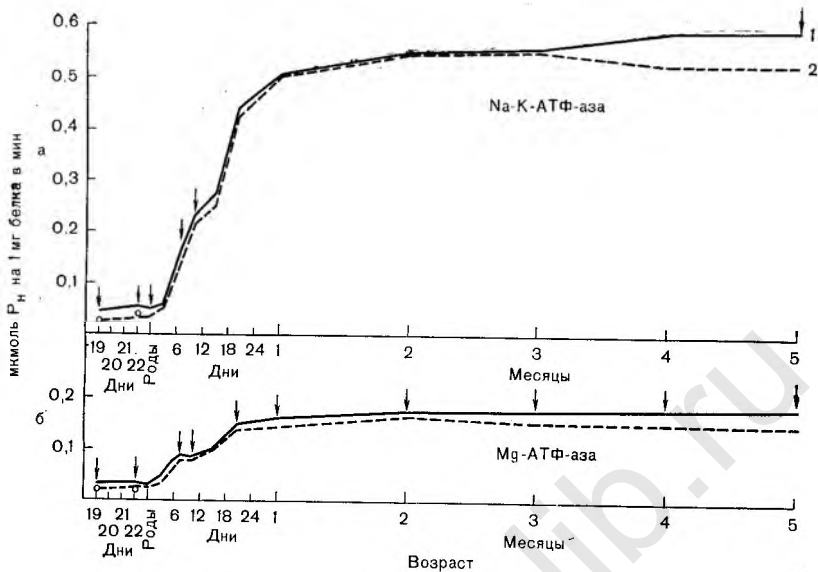


25. Изменения содержания молочной кислоты в мозговой ткани крыс, перенесших внутриутробную гипоксию.

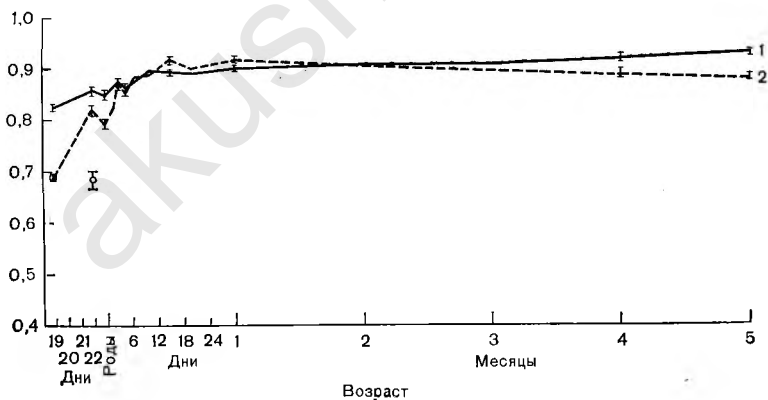
1 — контроль; 2 — после внутриутробной гипоксии; 3 — острая гипоксия. Представлены средние арифметические величины. Ошибки средних арифметических (вертикальные линии) приведены в тех случаях, когда $P < 0,01$.



26. Изменение содержания гликогена в мозговой ткани крыс разного возраста, перенесших внутриутробную гипоксию. Обозначения те же, что на рис. 25.



27. Изменение активности Na-K-активируемой (а) и Mg-активируемой (б) АТФ-азы в мозговой ткани крыс разного возраста, перенесших внутриутробную гипоксию. Обозначения те же, что на рис. 25. Достоверные различия ($P < 0,01$) обозначены стрелкой.



28. Изменение энергетического заряда системы для мозговой ткани крыс разного возраста, перенесших внутриутробную гипоксию. Обозначения те же, что на рис. 25.

21-го дня развития. В то же время к концу острой гипоксии резко возрастала активность гликолитических процессов. Количество молочной кислоты возрастало в отдельных случаях на 100—500% по сравнению с ее содержанием у контрольных плодов (рис. 23, 25). Повышалась активность ЛДГ и ГФДГ. Содержание гликогена в большинстве случаев несколько падало (рис. 26). Увеличение количества гликогена у некоторых животных к концу гипоксии, вероятно, было обусловлено частичным его ресинтезом за счет большого избытка молочной кислоты. Активность Г-6-ФДГ снижалась.

Суммарное содержание адениннуклеотидов в нервной ткани больших полушарий к концу острой гипоксии изменялось незначительно (рис. 24). В то же время количество АТФ упало на 38% при одновременном увеличении АДФ на 103% и АМФ на 20% по сравнению с таковыми у плодов того же возраста, не подвергавшихся никаким воздействиям.

Благодаря изменению соотношения отдельных нуклеотидов изменился и энергетический заряд системы (по Аткинсону) до 0,69 вместо 0,83 в контроле (рис. 28). Отношение АТФ к АДФ во время острой гипоксии упало, на основании чего можно полагать, что гликолитическая генерация АТФ после прекращения утилизации оставшегося кислорода оказалась недостаточной для покрытия ее расходов.

К концу острой гипоксии наблюдалось снижение активности АТФ-аз (рис. 27). Так, активность Na-K-активируемой АТФ-азы снизилась с $0,046 \pm 0,0033$ в контроле до $0,0297 \pm 0,0022$ мкмоль P_n на 1 мг белка в 1 мин в опыте ($P < 0,01$); Mg-активируемой АТФ-азы — с $0,0321 \pm 0,008$ в контроле до $0,0221 \pm 0,0022$ мкмоль P_n на 1 мг белка в 1 мин в опыте ($P < 0,01$). Снижение активности АТФ-аз скорее всего является компенсаторной реакцией, уменьшающей гидролиз АТФ.

Через трое суток после гипоксии в ткани мозга плодов сохранялся все еще высокий уровень молочной кислоты и сниженное содержание АТФ. Активность ЛДГ и ГФДГ оставалась более высокой, чем у контрольных плодов. Активность АТФ-аз проявляла тенденцию к нормализации, но полностью контрольного уровня не достигала.

Акт рождения и у подопытных, и у контрольных плодов сопровождался такими сдвигами в энергетическом обмене, которые свидетельствовали о переживании плодом состояния гипоксии. Эти изменения были значительно

резче выражены у плодов, перенесших незадолго до рождения острую кислородную недостаточность. Наряду с достоверным снижением суммарного количества аденин-нуклеотидов, главным образом за счет АТФ ($1,939 \pm 0,038$ в контроле и $1,632 \pm 0,025$ мкмоль/г влажной ткани в опыте; $P < 0,01$), наблюдалось увеличение содержания молочной кислоты на 50—300% ($4,547 \pm 0,413$ в контроле и $17,954 \pm 0,0836$ мкмоль/г влажной ткани в опыте; $P < 0,01$) и повышение активности ЛДГ на 75%. Содержание гликогена падало на 35—50% ($184 \pm 7,86$ в контроле и $108,92 \pm 19,63$ мг/100 г влажной ткани в опыте; $P < 0,01$). Активность АТФ-аз была выше, чем у гипоксичных плодов перед рождением, но ниже, чем в контроле. Наблюдалась тенденция к снижению активности ЦО; активность СДГ мало отличалась от таковой у контрольных крыс.

Однако уже к концу первых суток активность ЦО у крыс, перенесших гипоксию, резко возрастала — на 200—250% по сравнению с контролем, тогда как активность СДГ возрастала несколько медленнее (см. рис. 23). У контрольных крыс существенное увеличение активности ЦО и СДГ отмечалось на 6-й день жизни; у крыс, перенесших гипоксию, всплески повышенной активности этих ферментов наблюдались в более ранние сроки — на 2-й и 4-й день соответственно. Возможно, именно с этим обстоятельством связано более высокое содержание богатых энергией соединений в мозге гипоксичных крыс в раннем постнатальном периоде развития (см. рис. 24).

В последующие дни, охватывающие постгипоксическую стадию нарушения мозгового кровообращения (первые $1\frac{1}{2}$ —2 нед жизни), наблюдались постепенное нарастание аденилатного фонда нервной ткани крыс, перенесших гипоксию, повышение активности АТФ-аз, нормализация содержания молочной кислоты и повышение количества гликогена выше контрольного уровня (см. рис. 24—27).

Между 15-м и 25-м днем жизни заметно падала активность ЦО и, напротив, возрастала активность СДГ. После 25-го дня активность обоих ферментов устойчиво снижалась, выходя за нижние границы контрольного уровня (см. рис. 23).

Активность Г-6-ФДГ—фермента, определяющего дальнейший путь превращения глюкозо-6-фосфата, а следовательно, и глюкозы, — после падения в первые дни жизни постоянно повышалась в ткани мозга гипоксичных крыс по сравнению с контролем. Активация пентозного цикла—основного источника восстановленного НАДФ, используе-

мого в синтезе жирных кислот и холестерина, имеет прямое отношение к выявленным нарушениям процессов миелинизации под влиянием антенатальной гипоксии.

Следует отметить, что в течение первых двух недель после рождения обнаруживалась тесная зависимость метаболических показателей нервной ткани от общего состояния животных. В тех случаях, в которых соматическое развитие крыс протекало удовлетворительно, перенесенная гипоксия слабо влияла на активность рассматриваемых ферментов. В мозговой ткани маложизнеспособных крыс резко возрастала активность ЛДГ и ГФДГ, значительно повышался уровень молочной кислоты, активность ЦО и СДГ падала, а иногда ее вовсе не удавалось обнаружить.

К 1½ мес жизни различия между контрольными и перенесшими гипоксию крысами в значительной мере сглаживались. Однако у подопытных крыс сохранялся более низкий уровень активности Mg-активируемой АТФ-азы ($0,1647 \pm 0,0087$ в контроле и $0,1549 \pm 0,0036$ мкмоль Р_n на 1 мг белка в 1 мин в опыте; $P < 0,001$) и повышенное содержание АТФ ($2,454 \pm 0,096$ в контроле и $2,511 \pm 0,0361$ мкмоль/г влажной ткани в опыте; $P < 0,02$). В этом возрасте содержание гликогена не поднималось выше нижних границ контрольных величин.

У животных старше 2 мес под влиянием острой кислородной недостаточности в антенатальном периоде отмечалось стойкое снижение всех показателей энергообеспечения нервной ткани. Эти изменения прогрессировали с возрастом. Одновременно в ткани мозга нарастало количество неорганического фосфора, увеличивалось содержание молочной кислоты, возрастала активность ЛДГ и падала активность ЦО и СДГ. Снижалась активность Mg-активируемой АТФ-азы ($0,1871 \pm 0,082$ в контроле и $0,1569 \pm 0,0077$ мкмоль Р_n на 1 мг белка в 1 мин в опыте; $P < 0,01$). Энергетический заряд системы соответствовал изменениям адениловых нуклеотидов и к 4—5-му месяцу становился достоверно ниже, чем в контроле ($0,94 \pm 0,0081$ в контроле и $0,89 \pm 0,0088$ в опыте; $P < 0,01$).

Таким образом, в течение первой недели жизни после острой антенатальной гипоксии состояние аденилатной системы и активация гликолитических процессов позволяет думать о продолжающейся гипоксии. Уже к концу этого периода наступает постгипоксическая активация энергетического обмена, которая длится в течение первого месяца и совпадает с периодом относительного восстановления нервной ткани. Есть основание полагать, что по крайней

мере первоначально в критический период роста и дифференцировки нейронов (7—10-й день жизни крыс) повышение уровня энергетических резервов свидетельствует о сниженной способности нервной ткани использовать доступную энергию. На это косвенно указывает сниженная активность АТФ-аз.

После кратковременного восстановительного периода вновь начинают преобладать дистрофические и дегенеративные процессы, начинает сдавать и энергетическая система. Этому соответствует снижение активности окислительно-восстановительных ферментов. Ход выявленных изменений биохимических показателей и описанных ранее морфологических нарушений развития мозга животных, поврежденных внутриутробно, по своей тенденции имеет сходство с процессами преждевременного старения. Проведенный математический анализ возрастной динамики АТФ показал, что возраст максимума у контрольных животных составляет 173 дня (после зачатия), а у крыс, перенесших гипоксию, — 86 дней. Другими словами, антенатальная гипоксия приводит к акселерации созревания и укорочению длительности жизни.

Значимость выявленных изменений энергетического обмена в постгипоксическом периоде может рассматриваться с разных позиций. По нашему мнению, они отражают лишь состояние метаболизма необратимо измененных нервных элементов вследствие нарушения их развития. Если в период острой гипоксии нарушения кислородного гомеостаза и вызванные ими расстройства энергообеспечения ткани были основной причиной повреждающего действия этого фактора, то в последующем в постгипоксическом периоде ведущую роль начинают играть уже другие процессы.

В наших исследованиях гипоксия оказывала свое действие на той стадии развития, когда в зоне матрикса больших полушарий активно протекают процессы размножения зародышевых клеток и происходит их миграция в корковую пластинку. Как известно, процессы репликации ДНК требуют больших затрат энергии и крайне чувствительны к нарушению кислородного снабжения. Выше мы уже говорили о том, что именно в перивентрикулярной области, где располагается зародышевый слой, наиболее часто возникают кровоизлияния, деструктивные процессы и гибель клеточных элементов. Важную роль играет также снижение в ранний постгипоксический период активности АТФ-аз и Г-6-ФДГ, которые имеют прямое отноше-

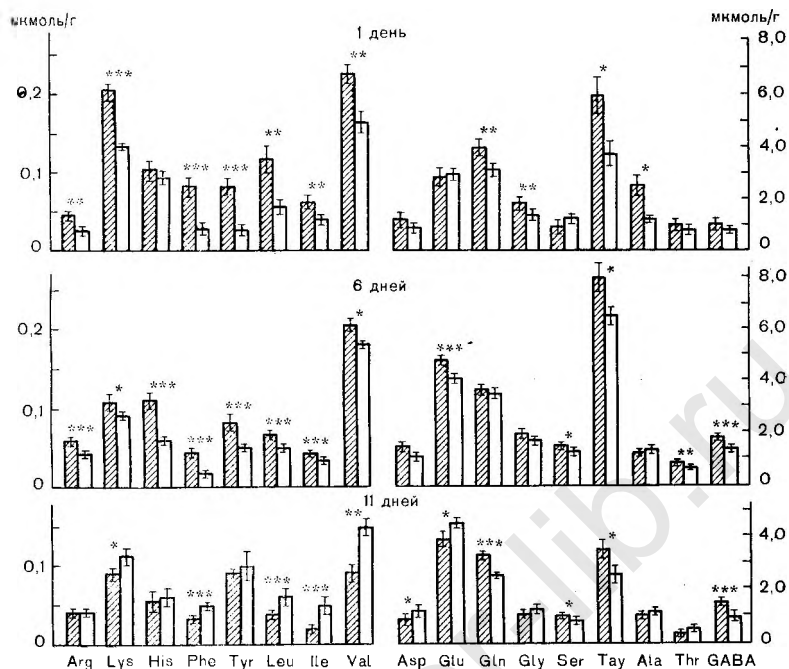
ние к синтезу ДНК. Возможно, что нарушение синтеза ДНК в определенном числе зародышевых клеток, которые не погибают и после миграции в корковую пластинку дифференцируются в нейроны, приводит к появлению в коре клеток с уже нарушенным механизмом синтеза белка.

В литературе описаны факты нарушения процессов синтеза белка, дезагрегация полирибосом в нейронах взрослых животных под влиянием острой гипоксии, а также изменение интенсивности внедрения меченых аминокислот в белки мозга после антенатальной гипоксии [18].

Проведя цитофотометрическое исследование содержания ДНК¹ в ядрах клеток матрикса и коры больших полушарий у плодов и крыс после рождения, мы смогли убедиться в справедливости этого предположения. Острая гипоксия, действующая во время активной пролиферации клеточных элементов головного мозга, может вызвать количественные изменения в содержании ДНК. Через двое суток после острой гипоксии наблюдалось достоверное снижение количества ДНК в ядрах нейробластов и глиобластов коры. Например, содержание ДНК в нейробластах III—IV слоя коры в контроле составляло $19,27 \pm 0,702$ условных единиц, после гипоксии — $16,71 \pm 0,721$. После рождения, особенно к концу второй недели жизни, когда начинают проявляться компенсаторные процессы, содержание ДНК в нейронах коры подопытных крыс в среднем существенно уже не отличалось от того, что имело место у контрольных животных. Однако у крыс, перенесших гипоксию, встречались клетки с увеличенной плоидностью, особенно среди микроглиальных элементов. В то же время в части клеток коры встречались amitotически делящиеся клетки. Одновременно возрастало число клеток с увеличенным содержанием ДНК, но это увеличение далеко не всегда являлось кратным, и, вероятно, относилось к категории «внепланового» синтеза ДНК.

Могут ли эти изменения в содержании ДНК в отдельных нейронах являться отправной точкой при обсуждении механизмов нарушений роста и развития мозга в постгипоксическом периоде? Скорее всего этот механизм является не единственным. В то же время на основании проведенных исследований можно говорить о важной роли нарушений метаболизма аминокислот и синтеза белка в постгипоксических нарушениях роста и развития нейронов.

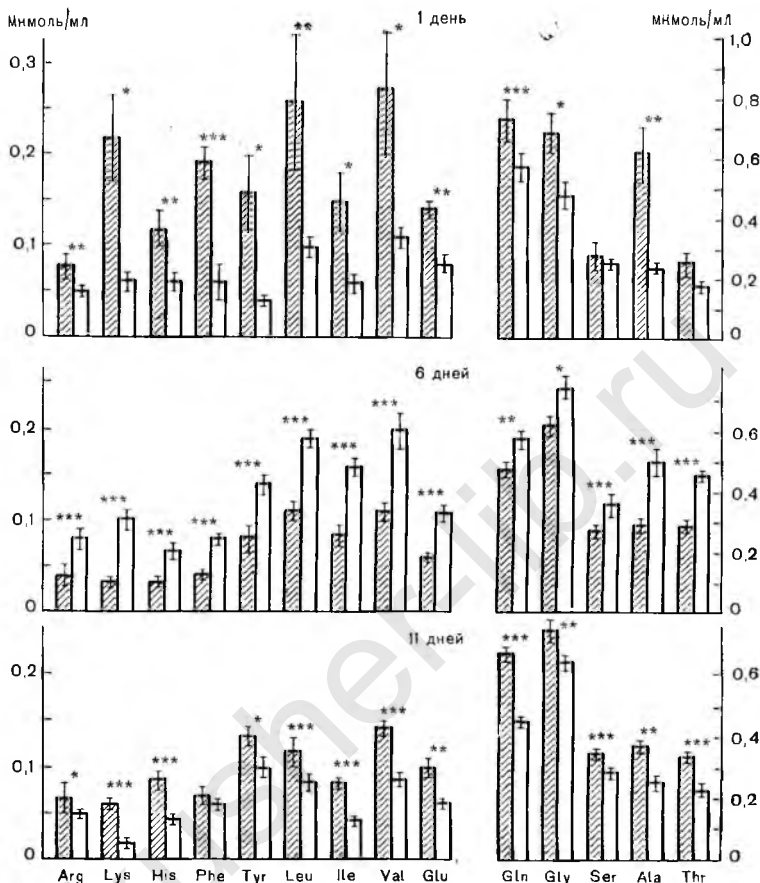
¹ ДНК окрашивали по методу Фельгена. Цитофотометрию проводили на сканирующем микроскопе-фотометре фирмы «Оптон» (ФРГ) при 580 нм.



29. Содержание свободных аминокислот в полушариях головного мозга крыс, перенесших внутриутробную гипоксию ($\mu\text{моль/г}$ влажной ткани). Представлены средние арифметические величины и ошибки средней арифметической. Статистически достоверные различия: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Светлые столбики—контроль, заштрихованные—гипоксия. Число исследованных животных в каждом случае — от 7 до 20.

Содержание свободных аминокислот в ткани мозга и сыворотке крови изучали методом тонкослойной хроматографии на целлюлозных пластинах фирмы «Мерк» (ФРГ) и пластинах «Фиксион» (ВНР) с последующей регистрацией оптической плотности окрашенных нингидриновым реактивом пятен на сканирующем спектрофотометре КМ-3 фирмы «Оптон» (ФРГ) при 515 нм. Часть исследований была выполнена на аминокислотном анализаторе в сульфосалициловом экстракте нервной ткани.

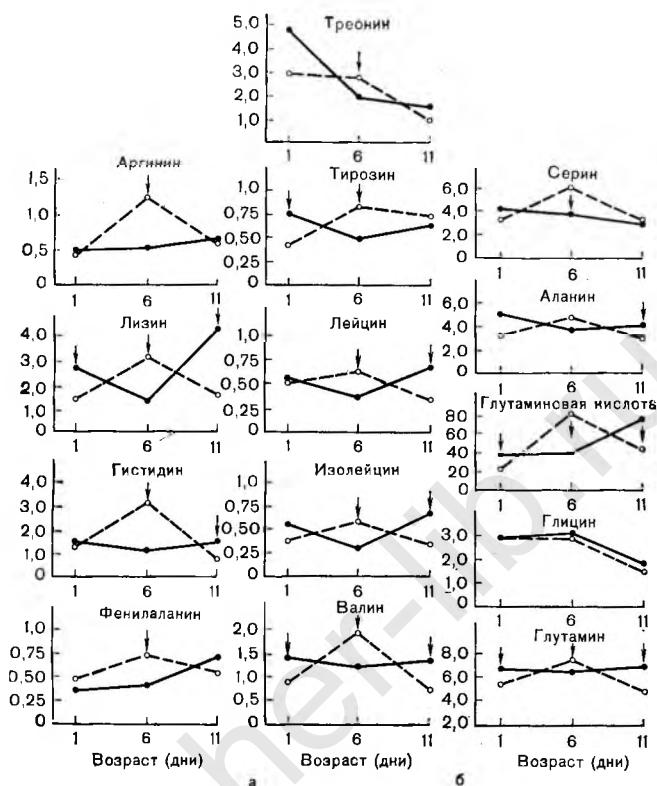
Интенсивность синтеза белка оценивали по включению D,L-[^{15}N]-метионина и L-[α - ^{15}N]-лизина в суммарные белки ткани больших полушарий головного мозга и в кислото-растворимую фракцию (супернатант). Аналогичным об-



30. Содержание свободных аминокислот в сыворотке крови крыс, перенесших внутриутробную гипоксию. Число исследованных животных в каждом случае — от 5 до 14.

Обозначения те же, что на рис. 29.

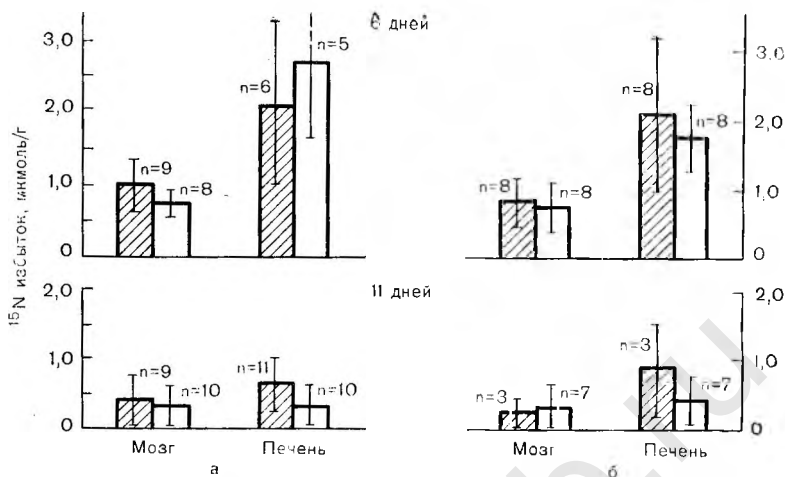
разом исследовали ткань печени. Меченые аминокислоты вводили интраперитонеально в дозе 0,494 (метионин) и 0,264 (лизин) мкмоль/г массы тела. Оптимальное время декапитации животных после введения метки, установленное в предварительных опытах, составляло 4 ч. Содержание избытка ^{15}N устанавливали методом эмиссионной спектрометрии на ^{15}N -анализаторе N01-5 (VEB Straton Fürstenwalde, ГДР). Содержание белка определяли по методу Лоури.



31. Отношение содержания свободных аминокислот в ткани мозга в мкмоль/г к содержанию аминокислот в сыворотке крови в мкмоль/мл у крыс, перенесших внутриутробную гипоксию. Сплошная линия — контроль, пунктирная — гипоксия; стрелкой указаны статистически достоверные различия ($P < 0,05$); а — незаменимые аминокислоты (тирозин для мозга крыс является незаменимой аминокислотой); б — заменимые аминокислоты.

Исследования были выполнены на крысах линии Вистар в основном в возрасте 1, 6 и 11 дней — в период наиболее активно протекающих процессов роста и дифференцировки нервных клеток. Содержание аминокислот в мозговой ткани было проведено также у плодов к концу острой гипоксии и у крыс до 3-месячного возраста. Пробы крови брали путем пункции сердца или из магистральных сосудов при декапитации.

Результаты этих исследований проведены на рис. 29—32.



32. Включение D,L-[^{15}N]-метионина (а) и L-[α - ^{15}N]-лизина (б) в белки полушарий мозга и печени крыс, перенесших внутриутробную гипоксию; возраст крыс во время обследований — 6 и 11 дней. Представлены средние арифметические значения и ошибки средней арифметической.

Светлые столбики — контроль, заштрихованные — гипоксия. Время пребывания ^{15}N в организме — 4 ч; введение интраперитонеальное. Доза D,L-[^{15}N]-метионина — 0,494 мкмоль/г, доза L-[α - ^{15}N]-лизина — 0,264 мкмоль/г.

Во время острой циркуляторной гипоксии плода содержание отдельных аминокислот в нервной ткани менялось неодинаково. Так, из 14 определявшихся на аминокселекторе аминокислот статистически значимые изменения были обнаружены только для 4 аминокислот: увеличилось содержание аланина (на 29%), глутаминовой кислоты (на 22%), аспарагиновой кислоты (на 71%) и пролина (на 6%). Количество глицина уменьшилось на 50%, серина — лишь на 3%. Содержание остальных аминокислот практически не изменилось.

У контрольных новорожденных крыс наблюдалось увеличение количества большинства свободных аминокислот в мозговой ткани по сравнению с плодами перед рождением, что может быть обусловлено влиянием родового стресса.

В значительно большей степени увеличилось содержание свободных аминокислот в мозге новорожденных крыс, перенесших гипоксию, чему соответствовало и более высокое их содержание в сыворотке крови (см. рис. 29—30). В то же время отношение содержания аминокислот в тка-

ни мозга к их содержанию в сыворотке крови (мозг/кровь) у гипоксичных животных для большинства свободных аминокислот было ниже, чем у контрольных крыс (см. рис. 31). Это означает, что антенатальная гипоксия способствовала более выраженному повышению уровня свободных аминокислот в сыворотке крови по сравнению с нервной тканью. Следует отметить, что в мозге новорожденных крыс, перенесших гипоксию, значительно увеличилось содержание незаменимых аминокислот: фенилаланина, лизина, тирозина, лейцина и валина. Для отдельных аминокислот это повышение достигало 100—130% (см. рис. 29). Одновременно уменьшалось содержание так называемых активных заменимых аминокислот: серина, глутаминовой кислоты; возрастало содержание глутамина и таурина по сравнению с таковым у контрольных новорожденных крыс.

Характер изменений аминокислотного состава мозга у новорожденных крыс, перенесших гипоксию, значительно отличался от изменений в составе аминокислотного пула в мозговой ткани плодов во время острой гипоксии. Можно полагать, что увеличение содержания незаменимых аминокислот, участвующих преимущественно в процессах синтеза белка, могло явиться отражением деструктивных процессов в мозге, усиливающихся во время рождения. Но не исключено, что здесь мы имеем дело с нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Известно, что наступление родового акта и подготовка к нему связаны с повышением уровня многих гормонов в организме матери и плода, частично за счет изменения соответствующей активности плаценты. Изменение гормонального равновесия в организме плода, сопровождаемое усиленным выбросом стероидных гормонов в систему циркуляции, и в норме приводит к увеличению содержания свободных аминокислот в крови и повышению проницаемости ГЭБ плода. Этому способствует также высокая активность трансминаз и снижение рН вследствие метаболического ацидоза. После рождения в здоровом организме измененная проницаемость ГЭБ быстро восстанавливается. Возможно, что у плодов, перенесших гипоксию незадолго до рождения, изменения проницаемости ГЭБ становятся патологическими.

Изменения содержания отдельных аминокислот могут быть следствием и других причин. Так, изменения содержания аланина в мозговой ткани новорожденных крыс имели одинаковую направленность с изменением уровня молочной кислоты (см. рис. 25 и 29). Возможно, что здесь

мы имеем дело с процессами «уборки» излишков пировиноградной кислоты, а следовательно, и молочной, путем трансминирования. Следует обратить внимание на падение уровня глутаминовой кислоты и увеличение содержания глутамина, что отражает процессы связывания аммиака, накапливающегося во время гипоксии.

На 6-й день жизни у контрольных крыс по сравнению с новорожденными животными уменьшалось содержание всех незаменимых аминокислот, за исключением аргинина и валина. Содержание же заменимых аминокислот повышалось по сравнению с новорожденными крысами. В сыворотке крови количество преобладающего числа аминокислот возрастало (см. рис. 29, 30).

В целом сходная возрастная динамика содержания свободных аминокислот в нервной ткани наблюдалась и у 6-дневных крыс, перенесших гипоксию. Однако абсолютные величины количества свободных аминокислот у них оставались более высокими, чем в контроле. В сыворотке крови, напротив, количество большинства свободных аминокислот снижалось. В результате этого отношение их в мозге и крови (мозг/кровь) у крыс с гипоксией оказалось значительно выше, чем у контрольных животных того же возраста (см. рис. 31).

В контроле на 11-й день жизни содержание большинства заменимых аминокислот уменьшалось по сравнению с таковыми у 6-дневных крыс. Исключение составили аспарагиновая и глутаминовая кислоты, абсолютное количество которых возрастало. Количество незаменимых аминокислот (лизин, фенилаланин, лейцин, изолейцин) на 11-й день жизни было больше, чем у 6-дневных крыс. У животных, перенесших гипоксию, наблюдалось уменьшение содержания практически всех аминокислот по сравнению с гипоксичными крысами на 6-й день жизни. Напротив, в сыворотке крови отношения были иными. У контрольных крыс имело место падение их содержания по сравнению с 6-дневными животными; тогда как у 11-дневных крыс, перенесших гипоксию, оно было выше, чем у 6-дневных крыс и контрольных 11-дневных животных. Этим изменениям соответствовало снижение коэффициента отношения мозг/кровь для большинства свободных аминокислот на 11-й день жизни крыс, перенесших гипоксию (см. рис. 31).

В последующем на протяжении 3 мес жизни отмечались большие колебания в содержании глутаминовой кислоты, количество которой, как правило, было больше у крыс, перенесших гипоксию. Аналогичны были изменения

и в содержании аспарагиновой кислоты. К 2-месячному возрасту у крыс, перенесших гипоксию, значительно снижалось содержание серина в мозге.

Таким образом, в постгипоксическом периоде на протяжении длительного времени прослеживаются изменения в соотношении отдельных аминокислот как в сыворотке крови, так и в ткани мозга. Эти изменения не являются монотонными. Отклонения в балансе аминокислот наиболее отчетливы в период раннего постнатального онтогенеза, т. е. в период наиболее интенсивного роста и дифференцировки нейронов и клеток сосудистой системы мозга. Наиболее выраженные изменения в этот период наблюдаются в содержании «незаменимых» аминокислот, участвующих преимущественно в процессе синтеза белка. В последующем обращают на себя внимание изменения в содержании глутаминовой кислоты, являющейся полифункциональной аминокислотой и имеющей прямое отношение к синтезу γ -аминомасляной кислоты. Не исключено, что нарушения обмена этого медиатора связаны с расстройством тормозных процессов у животных, перенесших гипоксию.

В настоящее время мы не располагаем сведениями о непосредственных механизмах, ответственных за дисбаланс аминокислотного пула в нервной ткани и крови в постгипоксическом периоде. В то же время известно, что нарушение баланса свободных аминокислот, в частности таких, как фенилаланин, гистидин и др., приводит к подавлению активности транспортных систем и компонентов белоксинтезирующей системы [51, 70, 191]. Определенный уровень «незаменимых» аминокислот осуществляет также контроль над скоростью синтеза белка в мозге [104]. Поэтому нарушение баланса аминокислот под влиянием разнообразных факторов, в том числе и гипоксии, способствует изменению скорости синтеза белка [18, 81].

Действительно, в постгипоксическом периоде уже у 1—2-дневных крыс, перенесших гипоксию, интенсивность внедрения [^{15}N]-глицина в белки мозга была достоверно выше, чем в контроле. Более детальное изучение интенсивности внедрения метки в белки мозга и печени, проведенные с использованием D, L-[^{15}N]-метионина и L-[α - ^{15}N]-лизина, показали, что средние значения избытка ^{15}N в белковой фракции мозга крыс на 6-й день жизни существенно превышали таковые у контрольных крыс при одинаковом содержании избытка ^{15}N в супернатанте (см. рис. 32). Эти изменения в абсолютных величинах были

более отчетливы при введении меченого метионина. Различия результатов при использовании двух названных аминокислот скорее всего обусловлены тем, что азот метионина вступает в процессы переаминирования и участвует в процессах синтеза белка уже в составе других аминокислот, а не самого метионина. В то же время молекула лизина непосредственно используется в процессе синтеза белка. Кроме того, вводимая доза лизина была в 1,87 раза меньше дозы метионина. Учитывая это, можно говорить о более интенсивном включении молекулы L-[α - ^{15}N]-лизина в белки мозга по сравнению с молекулой D, L-[^{15}N]-метионина.

На 11-й день жизни параллельно со снижением абсолютного содержания свободных аминокислот в ткани мозга уменьшалась интенсивность включения ^{15}N при введении меченого метионина и лизина (см. рис. 32) по сравнению с 6-м днем жизни как у контрольных животных, так и у крыс, перенесших гипоксию. При этом не было выявлено различий в этом показателе между контрольными крысами и животными, перенесшими гипоксию, при введении метионина, тогда как интенсивность внедрения ^{15}N при введении лизина у 11-дневных крыс, перенесших гипоксию, была снижена в большей степени, чем у контрольных крыс того же возраста.

Сравнение интенсивности включения метки в белковые фракции мозга и печени позволило выявить неодинаковый характер изменений в этих органах под влиянием аптатальной гипоксии. Так, у 6-дневных крыс включение D, L-[^{15}N]-метионина в белки и супернатант печени было снижено по сравнению с контролем в отличие от внедрения в белки мозга. Включение метки при введении лизина у крыс с гипоксией имело тенденцию к повышению по сравнению с контролем. На 11-й день жизни интенсивность внедрения ^{15}N в белки печени при введении и метионина и лизина имела обратную тенденцию по сравнению с мозгом. Оно было выше, чем в контроле (см. рис. 32).

Возрастная динамика внедрения ^{15}N в белки мозга и печени имела одинаковую направленность. В целом интенсивность внедрения ^{15}N на 6-й день жизни была в 5—6 раз выше, чем на 11-й день (см. рис. 32).

Таким образом, кривая интенсивности включения аминокислот в белки мозга крыс, перенесших гипоксию, имела более высокий подъем в 6-дневном возрасте и более резкий спад на 11-й день жизни. Способность к включению ^{15}N -метионина с 6-го по 11-й день жизни падала у кон-

трольных животных на 48,1%, а у крыс с гипоксией — на 59,8%. Хотя исследовавшиеся нами сроки ограничивались 11 днями жизни, можно полагать, что в дальнейшем падение интенсивности включения аминокислот в белки мозга у крыс, перенесших гипоксию, будет продолжаться, что подтверждается наблюдениями других авторов [18].

В целом, несмотря на более интенсивное внедрение меченых [^{15}N]-метионина и лизина в белки мозга животных с гипоксией, крысы, перенесшие антенатальную гипоксию, отставали по приросту массы тела и темпам прироста содержания белка в мозговой ткани от контрольных крыс. Так, содержание белка в мозговой ткани контрольных крыс с 6-го по 11-й день жизни увеличилось на 31%, а у крыс, перенесших гипоксию — на 17,4%. В последующем это отставание не компенсируется. Это означает, что выраженные нарушения баланса свободных аминокислот в нервной ткани и крови и нарушения синтеза белка в ткани мозга и печени в раннем постнатальном онтогенезе под влиянием острой антенатальной гипоксии являются определяющими для всего последующего периода структурного и функционального созревания мозга.

Обобщая сказанное выше, мы хотели бы еще раз подчеркнуть основные положения, вытекающие из экспериментальных исследований воздействия острой гипоксии в антенатальном периоде и ее последствий. Несомненно, в период острой гипоксии ведущим повреждающим фактором является кислородная недостаточность и вызываемая ею дезорганизация метаболических процессов. Факторы, определяющие развитие постгипоксических изменений в нервной системе и других органах, по-видимому, множественны и зависят от характера и степени зрелости структур, подвергающихся действию гипоксии одномоментно.

Острая гипоксия в антенатальном периоде не нарушает общего хода естественного развития. Однако после ее воздействия развитие протекает на фоне прогрессирующих деструктивных процессов. Характер структурных и биохимических изменений нервной ткани животных, перенесших пренатальную гипоксию, свидетельствует как бы об «укорочении» онтогенеза и наступлении преждевременного старения.

Экспериментальные исследования указывают также на необходимость как можно более ранней (в первые часы и минуты) нормализации мозгового и общего кровообращения с целью своевременного предупреждения необратимых изменений нервной системы.

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ГИПОКСИИ

НАРУШЕНИЕ КИСЛОРОДНОГО ГОМЕОСТАЗА И ЕГО
КОРРЕКЦИЯ*А. Г. Антонов, Х. Плат*

Нарушение кислородного гомеостаза является одним из кардинальных признаков перинатальной гипоксии. Однако при оценке степени его нарушения необходимо учитывать ряд особенностей, присущих организму плода и новорожденного.

Как известно, дыхательная функция плода осуществляется исключительно кровью, в которую из материнского организма через плаценту поступает кислород. Многочисленные литературные источники свидетельствуют о том, что снабжение крови плода кислородом по сравнению со взрослым организмом значительно снижено. Количественно этот процесс характеризуется низкими показателями насыщения крови кислородом и напряжения кислорода в крови. Тем не менее при нормально протекающей беременности потребление кислорода плодом остается достаточно высоким — от 5 до 8 мл на 1 кг массы в минуту. Этому благоприятствует ряд компенсаторных механизмов. С гестационным возрастом увеличивается дыхательная поверхность плаценты, повышается скорость кровотока в ней. По данным Н. И. Цирельникова [35], к моменту родов на 1 кг массы плода приходится 4—4,5 м² площади поверхности ворсинчатого хориона, что превышает площадь альвеол в расчете на 1 кг массы тела взрослого человека. Важную роль играет наличие у плода фетального гемоглобина, а также низкое значение 2,3-дифосфоглицерата. Перечисленные особенности определяют характер кривой диссоциации оксигемоглобина у плода (она смещена влево и вверх), что облегчает поступление кислорода из крови матери в кровь плода. На ранних этапах развития плода, когда число эритроцитов и кислородная емкость крови невелики, этот фактор исключительно важен в обеспечении дыхания. Сравнительно небольшая скорость кровотока у плода создает условия для достаточного поступления кислорода в ткани. К концу внутриутробного периода жизни в оксигенации тканей новорожденного все большую роль начинает играть оксигемоглобин взрослого, диссоциирующий при более высоком напряжении кислорода в крови.

Рождение ребенка сопровождается переходом от плацентарного газообмена к легочному. В первые часы и дни жизни ребенка показатели газового 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 [28]. Через час после рождения pO_2 в артериализованной капиллярной крови достигает $64 \pm \pm 1,4$ мм рт. ст. (8,5 кПа).

В последующие 7 дней средние значения pO_2 артериализованной капиллярной крови у здоровых доношенных новорожденных колеблются от 70 до 80 мм рт. ст. (от 9,31 до 10,64 кПа). При этом наблюдаются сравнительно высокие величины насыщения крови кислородом — от 85% в первые сутки жизни до 94% в возрасте 8 дней [28]. Имеются сообщения и о более быстром становлении напряжения кислорода в крови у новорожденных. Они основаны на результатах чрескожного определения напряжения этого газа по полярографическому принципу.

В одном из исследований с помощью указанного метода была получена средняя величина pO_2 у здоровых новорожденных, равная 80 ± 11 мм рт. ст. ($10,64 \pm 1,46$ кПа), причем лишь у 12% исследованных pO_2 был ниже 70 мм рт. ст. (9,31 кПа). Многие исследователи указывают на ряд факторов, которые могут значительно изменять pO_2 крови. Среди них двигательная активность, крик, влияние различных манипуляций.

У условно здоровых недоношенных детей первых 5 дней жизни, по нашим данным, pO_2 в артериализованной капиллярной крови составляет в среднем $62,2 \pm 2,5$ мм рт. ст. ($8,27 \pm 0,33$ кПа), в возрасте от 6 до 20 дней — $68,3 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($9,08 \pm 0,2$ кПа), в возрасте 1—2 мес — $70,4 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($9,36 \pm 0,2$ кПа). Следует отметить, что исследование pO_2 в артериализованной капиллярной крови дает несколько заниженные результаты по сравнению с артериальной кровью; тем не менее оно может быть использовано для ориентировки и контроля при антигипоксической терапии.

Более точную информацию об обеспеченности организма кислородом можно получить с помощью полярографического измерения напряжения этого газа в тканях. У здоровых доношенных новорожденных напряжение кислорода в коже предплечья составляет $50,78 \pm 1,3$ мм рт. ст.

($6,75 \pm 0,17$ кПа). У условно здоровых недоношенных детей этот показатель ниже — $37,25 \pm 1,92$ мм рт. ст. ($4,95 \pm 0,25$ кПа). При гипоксических состояниях (антенатальная гипоксия, асфиксия при рождении, синдром дыхательных расстройств) напряжение кислорода в тканях снижено (табл. 13).

Таблица 13

Показатели напряжения кислорода в крови и коже у недоношенных детей первых 5 дней жизни в зависимости от гипоксического воздействия

Показатели	Группы недоношенных		
	I	II	III
	условно здоровые	с анте-, интранатальной гипоксией (асфиксией)	с анте-, интра- и постнатальной гипоксией (асфиксией, СДР*)
TrO ₂ (в коже) мм рт. ст. кПа	n=31, P**<0,01 37,25±1,92 4,95±0,25	n=69, P<0,001 30,5±1,04 4,06±0,14	n=36, P<0,001 16,26±1,07 2,16±0,14
pO ₂ (в крови) мм рт. ст. кПа	n=10, P<0,05 63,9±6,23 8,5±0,83	n=19, P<0,05 52±3,62 6,92±0,48	n=8, P<0,05 41,63±5,04 5,54±0,67

* СДР — синдром дыхательных расстройств.

** Значение P I группы отражает степень достоверности между показателями I и II групп; II группы — между показателями II и III групп; III группы — между показателями I и III групп.

При сопоставлении данных pO₂ артериализованной капиллярной крови и напряжения кислорода в коже (см. табл. 13) создается впечатление прямой зависимости между этими показателями, поскольку наиболее высокие цифры тканевого напряжения кислорода соответствуют таковым в крови. Однако корреляционный анализ выявил высокую степень тесноты связи ($r = +0,79$; $P < 0,02$) лишь в группе недоношенных детей с респираторной недостаточностью, у которых низкое TrO₂ обусловлено гипоксемией. Это говорит, с одной стороны, о том, что не во всех случаях сведения о напряжении кислорода в крови у недоношенных детей отражают снабжение им тканей, а с другой — о сложности и неоднородности механизма обеспечения тканей кислородом.

Экспериментальные данные и клинические наблюдения на взрослых [13] показали значительно бóльшую стабильность напряжения кислорода в тканях по сравнению с кровью. Причем у взрослых людей эта закономерность наблюдается как у здоровых, так и у больных, что является отражением высокоразвитых регуляторных и компенсаторных механизмов.

У преждевременно рожденных детей показатели кислородного гомеостаза как в крови, так и в ткани весьма лабильны. При патологических состояниях гипоксического генеза напряжение кислорода в коже значительно падает. Интересно, что даже в тех случаях, когда этиологический фактор перестает действовать (например, асфиксия в родах), тканевое напряжение кислорода в коже сохраняется в первые дни жизни на более низком уровне, чем у условно здоровых недоношенных. Но особенно резко изменения газового гомеостаза выражены при синдроме дыхательных расстройств. Гипоксемия и гиперкапния, как известно, свидетельствуют о нарушении диффузных и перфузионных процессов в легких вследствие гиповентиляции альвеолярно-капиллярного блока. Гипоксемия и гипоксия в свою очередь ведут к спазму легочных сосудов и легочной гипертензии, что значительно увеличивает сброс крови справа налево, тем самым усугубляя и гипоксемию, и гипоксию.

Однако гипоксемия у недоношенных детей характерна не только для заболеваний органов дыхания. Она является спутницей практически всех патологических процессов у недоношенных детей (сепсис, церебральные нарушения) даже в тех случаях, когда нет явного поражения респираторной системы.

Продолжительность и выраженность гипоксемии во многом обусловлены тяжестью патологического процесса, при котором она наблюдается. Так, при церебральных нарушениях гипоксического и гипоксически-травматического генеза гипоксемия регистрировалась на протяжении всего периода наблюдения (2 мес) (табл. 14).

Причина столь продолжительной гипоксемии у недоношенных детей с церебральными нарушениями, но без явных клинических симптомов дыхательной недостаточности, очевидно, кроется не столько в нарушении дыхательной функции, сколько в гемодинамических расстройствах.

Действительно, в показателях $p\text{CO}_2$ крови не выявлено существенных отклонений; не было оснований заподозрить у этих детей и синдром «альвеолярно-капиллярного бло-

Таблица 14

Показатели кислородного бюджета крови у условно здоровых недоношенных и у недоношенных детей с церебральными нарушениями

Возраст, дни	Группы исследованных	n	Показатели (M±m)			
			pO ₂		HbO ₂ , %	
			мм рт. ст.	кПа		
1—5	Условно здоровые	26	62,2±2,5	8,27±0,33	89,0±1,3	
	Церебральные нарушения	легкие	34	54,8±2,4	7,29±0,32	82,7±1,7
		среднетяжелые	18	49,9±3,5	6,63±0,46	75,4±4,2
		тяжелые	14	50,1±3,4	6,66±0,45	76,1±4,8
6—10	Условно здоровые	15	68,3±1,5	9,08±0,2	92,9±0,4	
	Церебральные нарушения	легкие	22	60,9±1,7	8,1±0,22	88,5±0,9
		среднетяжелые	12	64,8±2,2	8,62±0,29	90,3±1,0
		тяжелые	11	57,4±2,9	7,63±0,38	82,7±3,2
11—20	Условно здоровые	20	67,2±1,8	8,94±0,17	92,4±0,4	
	Церебральные нарушения	легкие	42	64,7±1,4	8,6±0,18	90,6±0,6
		среднетяжелые	28	66,1±1,1	8,79±0,14	90,8±0,5
		тяжелые	17	61,9±2,1	8,23±0,28	87,6±1,3
21—30	Условно здоровые	9	70,1±2,6	9,32±0,34	93,4±0,6	
	Церебральные нарушения	легкие	38	62,3±1,1	8,28±0,14	90,6±0,6
		среднетяжелые	10	65,4±2,4	8,7±0,32	91,2±0,9
		тяжелые	13	59,6±1,5	7,93±0,2	87,9±1,4
31—60	Условно здоровые	18	70,4±1,5	9,35±0,2	93,6±0,4	
	Церебральные нарушения	легкие	34	62,2±1,5	8,27±0,2	90,5±0,7
		среднетяжелые	18	61,5±1,8	8,18±0,24	90,6±1,0
		тяжелые	14	62,2±2,9	8,27±0,38	88,6±1,8

ка», сопровождающийся, как известно, гипоксемией при нормокапнии. Более того, во всех группах детей с церебральными нарушениями гипоксического и гипоксически-травматического генеза отмечена обратная коррелятивная связь между $p\text{CO}_2$ и $p\text{H}$ плазмы, что свидетельствует о важной роли дыхания у них в процессе компенсации сдвигов кислотно-щелочного баланса.

В то же время у недоношенных детей с внутричерепной травмой на протяжении первых 2 мес жизни отмечаются глубокие гемодинамические расстройства, выражающиеся в нарушении соотношений между объемами форменных элементов крови и плазмы, величиной артериального давления и тонусом мозговых сосудов в покое. Артериальное давление у детей с внутричерепной травмой было снижено по сравнению с условно здоровыми недоношенными детьми.

Очевидно, в результате указанных гемодинамических нарушений имеют место задержка закрытия, а иногда и более полное раскрытие эмбриональных пунктов и сброс крови справа налево, чем можно объяснить низкие показатели кислородного бюджета артериализованной капиллярной крови у недоношенных детей с церебральными нарушениями.

Гипоксемия, гипоксия и гемодинамические нарушения, взаимообуславливая друг друга, приводят к порочному кругу, в котором роль пускового фактора играет анте- и интранатальная гипоксия. Нам представляется важным тот факт, что у недоношенных детей с церебральными нарушениями тяжелой степени в возрасте 2—2 $\frac{1}{2}$ мес, т. е. к моменту их выписки со второго этапа выхаживания, указанный порочный круг полностью еще не ликвидируется и сохраняющаяся умеренная гипоксемия является отягощающим фактором, тормозящим дальнейшие адаптационные процессы. Длительность нарушения процессов газообмена, по-видимому, также обусловлена нарушением процессов эритрокинетики у недоношенных детей, перенесших внутричерепную родовую травму, поскольку увеличение количества эритроцитов осуществляется в основном за счет ретикулоцитов, т. е. клеток с недостаточно сформированными функциями газообмена.

В оценке гипоксии важное значение имеет так называемый гиперокситест [85, 186]. С его помощью во-первых, можно определить объем право-левого шунтирования крови. При вдыхании 100% кислорода (фракция вдыхаемого кислорода — FiO_2 — равна 1,0) в течение 15 мин достига-

ется ликвидация гипоксемий, связанной с альвеолярной гиповентиляцией. При этом, если у взрослого человека P_{aO_2} достигает 600 мм рт. ст. (80,0 кПа), то у новорожденного этот показатель не превышает 440 мм рт. ст. (58,6 кПа), что связано с физиологическим право-левым шунтом, составляющим около 20% минутного объема сердца [99]. Увеличение право-левого шунта ($>20\%$) приводит не только к гипоксемии, но и к гипоксии. Во-вторых, с помощью гиперокситеста можно установить, какими методами можно улучшить оксигенацию организма. Если при 15-минутной ингаляции и FiO_2 , равной 0,6, напряжение кислорода в артериальной крови составляет менее 100 мм рт. ст. (13,3 кПа), то показано дыхание с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (+4 — +8 см H_2O) или с постоянным отрицательным давлением вокруг грудной клетки (до —12 см H_2O). Если же при указанных условиях и FiO_2 , равной 0,8, P_{aO_2} составляет менее 60 мм рт. ст. (7,98 кПа), то показана принудительная вентиляция легких с помощью респиратора.

Интенсивная терапия постгипоксических состояний должна включать в себя не только восстановление жизненно важных функций организма, но и методы ранней реабилитации. Одним из них является гипербарическая оксигенация (ГБО). В остром периоде сразу же после реанимации при асфиксии ГБО не всегда оправдана. Она наиболее эффективна именно в реабилитационном плане, когда необходимо ускорить восстановление функции центральной нервной системы, предупредить последствия гипоксии со стороны периферической нервной системы и паренхиматозных органов. Первый сеанс гипербарической оксигенации проводится, как правило, при наличии стойкого регулярного дыхания и относительной адаптации новорожденного к внешней среде. Оптимальным является рабочее давление в барокамере в пределах 0,15—0,4 ати при продолжительности сеанса от 20 до 40 мин. Гипербарическая оксигенация показана перенесшим асфиксию новорожденным с остаточными явлениями динамического нарушения мозгового кровообращения с судорожной готовностью постгипоксического генеза, периферические параличи, парезы. Лечение кислородом под повышенным давлением в течение 3—5 дней способствует более быстрой ликвидации последствий перенесенной гипоксии и ранней реабилитации новорожденных.

Однако при кислородной терапии необходимо помнить о ее возможных отрицательных последствиях, поскольку гипероксия и гипероксия могут привести к ретролентальной фиброплазии и бронхопульмональной дисплазии. Факторами риска по ретролентальной фиброплазии являются незрелость, P_{aO_2} свыше 100 мм рт. ст. (13,3 кПа) при оксигенотерапии свыше 6 ч. Поэтому, хотя этиология и патогенез ретролентальной фиброплазии еще далеко не выяснены, однако во время оксигенотерапии, особенно у недоношенных новорожденных, необходимо избегать P_{aO_2} свыше 100 мм рт. ст. (13,3 кПа) в течение длительного времени. Для недоношенных детей с постгипоксическими энцефалопатиями (но без дыхательных нарушений) с конца первой недели жизни для обеспечения P_{aO_2} в пределах 60—80 мм рт. ст. (7,98—10,64 кПа) в кувезе достаточно поддерживать FiO_2 от 0,25 до 0,28, что обеспечивает нормальное напряжение кислорода в тканях.

Факторами риска по бронхопульмональной дисплазии являются незрелость, сочетанное механическое и токсическое воздействие на легочную ткань кислорода, длительная (более 44 ч) вентиляция легких при FiO_2 свыше 0,8.

Кроме оксигенотерапии в лечении гипоксии хорошие результаты дает применение цитохрома с, улучшающего тканевое дыхание. На фоне лечения этим препаратом напряжение кислорода в тканях у недоношенных детей возрастает в среднем на 9,4 мм рт. ст. (1,25 кПа). Немаловажное значение в поддержании кислородного гомеостаза имеет и щадящий уход за новорожденными детьми.

Успешной коррекции нарушений кислородного гомеостаза способствует своевременная терапия нарушений гемодинамики и кислотно-щелочного баланса.

НАРУШЕНИЕ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

А. Г. Антонов, В. Гейне

В настоящее время умеренный метаболический ацидоз плода общепринято расценивать не как патологическое состояние, а как своеобразное физиологическое условие его развития, связанное с особенностями обменных процессов.

В пользу этого свидетельствует тот факт, что количество «кислых» продуктов, в частности молочной кислоты, и в ante- и в интранатальном периодах почти всегда выше в крови плода, чем в крови матери.

Такая закономерность во многом 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. С другой стороны, в условиях ацидоза эффект Бора в крови плода ничем не отличается от такового у взрослых, тогда как при нормальных или увеличенных буферных свойствах крови эффект Бора в крови плода значительно выше, чем у взрослого. Другими словами, 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.

По данным Л. С. Персианинова с соавт. [24], в первом периоде родов рН крови плода равен $7,30 \pm 0,06$, во втором периоде $7,25 \pm 0,07$. Relier считает величины рН у плода в родах не ниже 7,25 нормальными, от 7,15 до 7,24 — препатологическими и ниже 7,15 — патологическими.

В первые часы жизни в крови новорожденных, по многочисленным данным, наблюдается декомпенсированный метаболический ацидоз, который может носить смешанный респираторно-метаболический характер. К концу первых — началу вторых суток жизни наблюдается респираторная компенсация ацидоза, и значения рН достигают 7,36. В течение последующих 3—4 дней показатели кислотно-щелочного баланса приближаются к таковым у взрослых [28]. Некоторые авторы отмечают нарастание степени метаболического ацидоза на 3-и—5-е сутки. Это связано, по-видимому, с тем, что системы, участвующие в регуляции кислотно-щелочного гомеостаза, в период новорожденности находятся в состоянии функциональной неустойчивости. В частности, в первые дни жизни недостаточно эффективны почечные механизмы поддержания кислотно-щелочного баланса (КЩБ).

Еще более несовершенны регуляторные гомеостатические механизмы у недоношенных детей вследствие незрелости их органов и систем.

Незрелость легочной системы, несовершенство почечной регуляции кислотно-щелочного гомеостаза являются факторами, которые во многом определяют состояние КЩБ у преждевременно рожденных детей.

Исследования плазменных параметров кислотно-щелочного статуса условно здоровых недоношенных детей выявили достаточно широкий диапазон индивидуальных колебаний параметров КЩБ и склонность к ацидозу. При этом большинство авторов находят у недоношенных детей более глубокие изменения по сравнению с доношенными.

По данным некоторых авторов, здоровые недоношенные дети рождаются с явлениями декомпенсированного респираторно-метаболического ацидоза. К концу первых суток исчезает респираторный компонент и наступает частичная или полная компенсация ацидоза. Ряд авторов считают, что с первых часов жизни у недоношенных преобладает декомпенсированный метаболический ацидоз, который сохраняется до конца второго месяца жизни. На усиление метаболического компонента ацидоза на 2—4-й неделе жизни указывают Menzel с соавт. [128]. Это явление получило название «позднего» метаболического ацидоза. По мнению большинства авторов, оно связано с недостатками вскармливания, в частности с применением искусственных смесей, обогащенных белком.

Не только характер вскармливания, но и условия выхаживания оказывают влияние на состояние КЩБ у недоношенных детей. Некоторые авторы указывают, что вид выхаживания (в кроватке или в кувезе) влияет на кислотно-щелочной статус, в то время как другие отмечают важность температурного комфорта для поддержания кислотно-щелочного гомеостаза.

Гипоксия у новорожденных доношенных и недоношенных детей, судя по результатам исследования показателей КЩБ в плазме или цельной крови, приводит к ацидозу.

В последние годы учение о кислотно-щелочном гомеостазе дополнилось сведениями о КЩБ 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 белка. Все это позволяет рассматривать эритроцит как своеобразную доступную для исследования клеточную модель.

Исследования КЩБ плазмы и эритроцитов, проведенные в артериальной и артериализованной капиллярной крови здоровых взрослых людей [27], выявили следующие закономерности: внутриэритроцитарный рН ниже экстрацеллюлярного рН; напряжение углекислого газа практически одинаково в экстра- и интрацеллюлярной жидкости

вследствие высокой диффузионной способности CO_2 ; негазовые компоненты КЩБ внутри эритроцитов ниже, чем в плазме.

Аналогичные закономерности выявлены нами при исследовании показателей КЩБ плазмы и эритроцитов артериализованной капиллярной крови у доношенных и недоношенных детей. В плазме параметры КЩБ определялись методом Зигарда—Андерсена на аппарате микро-Аструп. На этом же приборе определяли показатели КЩБ эритролизата по методу, описанному Gleichman в модификации М. Ф. Фейзуллы и А. Д. Бенцианова. Патологический диагноз ставили с помощью диагностической номограммы Ю. Я. Агапова, позволяющей определить 14 возможных вариантов патологических нарушений КЩБ плазмы и эритролизата.

При сравнительном исследовании показателей КЩБ плазмы и эритролизата у здоровых доношенных и недоношенных детей первых 5 дней жизни выяснилось, что у преждевременно рожденных детей как внеклеточно, так и внутриклеточно имеют место более выраженные ацидотические сдвиги (табл. 15).

Таблица 15

Показатели КЩБ плазмы и эритролизата у доношенных и недоношенных детей первых 5 дней жизни

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

* Плазма. ** Эритролизат.

Из таблицы видно, что средние величины КЩБ плазмы и эритролизата у доношенных новорожденных в пер-

вые 5 дней жизни свидетельствуют о наличии компенсированного метаболического ацидоза, в то время как у недоношенных детей и в плазме и в эритролизате отмечается декомпенсированный метаболический ацидоз.

Компенсация эта достигается за счет дыхательного компонента, о чем свидетельствует статистически достоверная ($P < 0,005$) разница в показателях $p\text{CO}_2$. Метаболический компонент у доношенных детей как во внеклеточной, так и внутриклеточной средах имеет тенденцию к более высоким значениям, однако решающую роль в установленном различии играет относительная зрелость дыхательной системы у родившихся в срок.

Гипоксические состояния у недоношенных детей сопровождаются преимущественно ацидотическими сдвигами как во внеклеточной, так и внутриклеточной биосферах организма (табл. 16).

При этом чем тяжелее степень постгипоксических и гипоксически-травматических церебральных нарушений, тем выраженнее ацидотическая направленность как во внеклеточной, так и во внутриклеточной средах, в которых ацидоз сохраняется в возрастном измерении дольше.

Другой особенностью КЩБ при церебральных нарушениях гипоксического и гипоксически-травматического генеза является уменьшение количества разнонаправленных реакций в экстра- и интрацеллюлярном КЩБ.

Неоднородность изменений КЩБ плазмы и эритролизата по данным патофизиологического диагноза 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 возрастном периоде от 11 до 20 дней преимущественно наблюдаются разнонаправленные реакции типа внеклеточный ацидоз — внутриклеточная нормаправленность.

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 изменения во внутрикле-

Т а б л
Показатели кислотно-щелочного
здоровых недоношенных и у
нарушения

Возраст, дни	Группы исследованных	n	Показа		
			рН		BE,
			пл*	эр**	пл
1—5	Условно здоровые	26	7,313±0,018	7,158±0,009	-7,6±0,8
	Цере- бральные наруше- ния	36	7,293±0,02	7,141±0,02	-7,9±0,9
	легкие	22	7,258±0,026	7,086±0,032	-8,5±1,2
	средне- тяжелые	15	7,235±0,032	7,069±0,03	-10,6±1,2
6—10	Условно здоровые	21	7,377±0,009	7,20±0,008	-4,3±0,6
	Цере- бральные наруше- ния	49	7,359±0,009	7,188±0,009	-4,9±0,4
	легкие	18	7,326±0,01	7,158±0,007	-5,8±0,7
	средне- тяжелые	16	7,26±0,022	7,094±0,019	-8,6±1,1
1—20	Условно здоровые	26	7,36±0,032	7,197±0,004	-3,9±0,3
	Цере- бральные наруше- ния	70	7,353±0,008	7,181±0,008	-4,7±0,4
	легкие	37	7,317±0,01	7,152±0,009	-6,3±0,5
	средне- тяжелые	20	7,292±0,015	7,126±0,013	-7,38±0,9
21—30	Условно здоровые	17	7,372±0,008	7,192±0,007	-3,4±0,7
	Цере- бральные наруше- ния	55	7,368±0,006	7,186±0,005	-4,5±0,4
	легкие	15	7,361±0,009	7,185±0,007	-4,4±0,9
	средне- тяжелые	13	7,325±0,023	7,144±0,019	-6,0±1,6
31—60	Условно здоровые	22	7,376±0,006	7,189±0,005	-4,4±0,5
	Цере- бральные наруше- ния	58	7,366±0,006	7,181±0,005	-3,8±0,4
	легкие	26	7,381±0,008	7,184±0,007	-2,8±0,5
	средне- тяжелые	15	7,354±0,012	7,171±0,006	-4,9±0,6

* Плазма. ** Эритролизат.

и газового гомеостаза у условно
недоношенных с церебральными
ми детей

тели (M±m)		SB, ммоль/л		pCO ₂ , мм рт. ст.	п	pO ₂ , мм рт. ст.	Hb, O ₂ , %
эр	пл	эр					
-17,5±0,6	18,2±0,6	12,9±0,4	35,7±1,9	26	62,2±2,5	89,0±1,3	
-17,7±1,0	17,9±0,7	12,5±0,6	36,9±1,7	34	54,8±2,4	82,7±1,7	
-19,5±0,8	17,6±0,8	11,5±0,5	41,0±2,4	18	49,9±3,5	75,4±4,2	
-20,5±0,6	15,9±0,9	10,7±0,9	38,3±1,8	14	50,1±3,4	76,1±4,8	
-15,1±0,5	20,8±0,5	14,0±0,3	34,7±0,7	15	68,3±1,5	92,9±0,4	
-15,3±0,4	20,3±0,3	14,0±0,2	36,5±0,9	22	60,9±1,7	88,5±0,9	
-16,9±0,5	19,6±0,5	13,3±0,3	38,1±1,2	12	64,8±2,2	90,3±1,0	
-19,2±0,7	17,4±0,8	11,5±0,5	40,1±1,8	11	57,4±2,9	82,7±3,2	
-14,4±0,3	21,0±0,3	14,5±0,2	37,7±0,9	20	67,2±1,3	92,4±0,4	
-15,9±0,4	20,5±0,3	13,8±0,2	36,6±0,7	42	64,7±1,4	90,6±0,6	
-17,3±0,4	19,2±0,4	13,1±0,3	38,0±0,9	28	66,1±1,1	90,8±0,5	
-18,4±0,6	18,3±0,7	12,3±0,4	38,6±1,3	17	61,9±2,1	87,6±1,3	
-15,1±0,5	21,6±0,5	14,3±0,3	36,9±0,9	9	70,1±2,6	93,4±0,6	
-16,0±0,3	20,6±0,3	13,8±0,2	35,3±0,6	38	62,3±1,1	90,6±0,6	
-15,8±0,5	20,6±0,7	13,8±0,3	35,9±1,7	10	65,4±2,4	91,2±0,9	
-17,5±1,2	19,5±1,2	12,6±0,7	37,5±1,6	13	59,6±1,5	87,9±1,4	
-15,9±0,4	20,6±0,4	13,7±0,2	34,3±0,8	18	70,4±1,5	93,6±0,4	
-16,0±0,3	21,2±0,3	13,8±0,2	36,7±0,7	34	62,2±1,5	90,5±0,7	
-15,9±0,4	22,0±0,4	14,0±0,2	37,1±1,1	18	61,5±1,8	90,6±1,0	
-16,6±0,2	20,2±0,5	13,4±0,1	36,3±1,1	14	62,2±2,9	88,6±1,8	

точной и внеклеточной средах и препятствует развитию резких отклонений ацидотического или алкалотического характера. В этом, по-видимому, заключен физиологический смысл разнонаправленности реакции КЩБ.

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

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 [30], которая клинически проявляется в самые первые дни жизни, в дальнейшем компенсаторные изменения респираторного компонента имеют большое значение.

Включаются в коррекцию нарушений КЩБ у недоношенных детей и почечные механизмы, о чем свидетельствует высокая экскреция аммония в условиях искусственного и естественного ацидоза. Однако почечная регуляция кислотно-щелочного гомеостаза у недоношенных детей, как это было показано нами в ранее проведенных исследованиях, по сравнению со взрослыми характеризуется инертностью, замедленностью ответной реакции.

По нашим наблюдениям, количество разнонаправленных реакций КЩБ у условно здоровых недоношенных детей первых двух месяцев жизни составляет 26,55% от всех исследований.

Факт наличия разнонаправленных реакций КЩБ у преждевременно рожденных детей имеет большое практическое значение. Во-первых, потому что ставит на повестку дня необходимость исследования КЩБ не только в плазме или цельной крови, но и в электролизате. Само собой понятно, что параллельные исследования КЩБ в плазме и в эритролизате дают наиболее объективное, углубленное представление о состоянии кислотно-щелочного гомеостаза. Во-вторых, этот факт 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 здоро-

вых взрослых людей разнонаправленные реакции не наблюдаются; они появляются как компенсаторный механизм лишь при тяжелых заболеваниях, т. е. в экстремальных условиях.

Для преждевременно рожденного ребенка внеутробная жизнь, по-видимому, сама по себе является экстремальной ситуацией, мобилизующей компенсаторные приспособительные механизмы. Следовательно, наличие разнонаправленных реакций КЩБ в различных биосферах организма свидетельствует о напряженности функциональной гомеостатической системы, обеспечивающей относительное постоянство кислотно-щелочного баланса.

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 генеза наблюдается уменьшение количества разнонаправленных реакций между экстра- и интрацеллюлярными КЩБ, что свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей у тяжелобольных 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 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.

рН-Метрия спинномозговой жидкости позволяет быстро (через 3—5 мин после пункции) и достаточно точно определить выраженность ацидоза, соответствующую степени тяжести церебральных нарушений (табл. 17). Так, при церебральных нарушениях легкой степени рН ликвора составлял $7,349 \pm 0,012$, при среднетяжелой степени $7,284 \pm 0,015$ 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 КЩБ ликвора у недоношенных детей с церебральными нарушениями характеризуется своеобразной «автономностью», в пользу чего говорит отсутствие коррелятивной связи между показателями КЩБ крови и ликвора, а также выраженность ацидоза в ликворе при нормальных значениях рН

Таблица 17

Биохимические показатели ликвора, КЩБ плазмы, эритролизата и газовый состав крови ($M \pm m$) у недоношенных детей в зависимости от степени церебральных нарушений

Показатели	Недоношенные дети с церебральными нарушениями						
		п	I легкой степени	п	II среднетяжелой степени	п	III тяжелой степени
рН	пл	17	$7,318 \pm 0,019$	15	$7,329 \pm 0,016^{**}$	13	$7,291 \pm 0,026^{***}$
	эр	15	$7,155 \pm 0,021$	11	$7,166 \pm 0,014^{**}$	13	$7,109 \pm 0,026^{***}$
SB (ммоль/л)	пл	16	$19,12 \pm 0,71^*$	15	$20,1 \pm 0,66^{**}$	13	$18,88 \pm 1,11$
	эр	15	$12,93 \pm 0,52^*$	11	$13,59 \pm 0,41^{**}$	13	$12,2 \pm 0,82^{***}$
BE (ммоль/л)	пл	16	$-6,34 \pm 0,88^*$	15	$-5,15 \pm 0,82^{**}$	13	$-7,04 \pm 1,43$
	эр	15	$16,44 \pm 0,67$	11	$-16,25 \pm 0,73^{**}$	13	$-18,27 \pm 1,35^{***}$
BB (ммоль/л)	пл	16	$40,59 \pm 1,29$	15	$42,06 \pm 0,99^{**}$	13	$40,04 \pm 1,39$
	эр	15	$34,27 \pm 1,22^*$	11	$37,14 \pm 0,93^{**}$	13	$33,5 \pm 1,87$
AB (ммоль/л)	пл	16	$17,84 \pm 0,72$	15	$18,95 \pm 0,67^{**}$	13	$17,62 \pm 1,09$
	эр	15	$11,73 \pm 0,51^*$	11	$12,29 \pm 0,46^{**}$	13	$11,06 \pm 0,75^{***}$
рСО ₂ (мм рт. ст.)		16	$36,84 \pm 1,61^*$	15	$38,93 \pm 1,55$	13	$40,42 \pm 2,72^{***}$
рН ликвора		17	$7,349 \pm 0,012^*$	15	$7,284 \pm 0,015^{**}$	13	$7,211 \pm 0,02^{***}$

Примечание: статистически значимая разница между показателями: * I и II групп; ** II и III групп; *** I и III групп.

в плазме и в эритролизате. Можно полагать, что подобная частичная «автономность» КЩБ ликвора свойственна незрелому организму при гипоксических повреждениях центральной нервной системы, поскольку у детей старше года при энцефалитических реакциях на фоне ОРВИ¹ [5] и у взрослых с внутримозговыми кровоизлияниями [12] 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. Это, вероятно, отражает недостаточные компенсаторные возможности, которые, по-видимому, обусловлены в первую очередь незрелостью метаболической регуляции мозгового кровообращения как у условно здоровых, так и у недоношенных, перенесших внутричерепную травму детей, что было показано Ю. А. Мучаидзе (1979) и Л. Д. Мочаловой (1979) в исследованиях тонуса мозговых сосудов и кровенаполнения мозга при вдыхании различных газовых смесей.

В связи с «автономностью» КЩБ спинномозговой жидкости у недоношенных детей представляет интерес вопрос о возможных путях коррекции ликворного ацидоза.

Прежде всего необходимо отметить, что ликвор не имеет других буферных систем, кроме бикарбонатной, поэтому рН ликвора, как и внеклеточной жидкости мозга, определяется только соотношением HCO_3/CO_2 .

Углекислый газ из крови поступает в спинномозговую жидкость новорожденных детей, в том числе и недоношенных, быстрее, нежели бикарбонат [108]. В свете приведенных данных традиционное струйное введение растворов гидрокарбоната натрия с целью коррекции ацидоза недоношенным детям с церебральными нарушениями, сопровождающимися ацидотическим сдвигом рН ликвора, может вместо повышения рН спинномозговой жидкости привести к его снижению, несмотря на увеличение рН крови.

Аналогичные примеры известны из неврологической практики. Они связаны с тем, что быстрая коррекция ацидоза путем введения в сосудистое русло растворов гидрокарбоната натрия сопровождается увеличением напряжения CO_2 в крови, который поступает в ликвор быстрее, чем карбонатный ион, что приводит к подкислению спинномозговой жидкости.

¹ ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Таким образом, исследование рН спинномозговой жидкости у недоношенных детей с церебральными нарушениями может служить не только для определения степени их тяжести, но и для выработки тактики коррекционной терапии, основными звеньями которой в первую очередь должны быть мероприятия, направленные на борьбу с отеком мозга и восстановление мозгового кровообращения. Коррекция ацидотических сдвигов КЩБ крови при низких значениях рН ликвора ($<7,30$), очевидно, должна проводиться либо путем дробного введения гидрокарбоната натрия, либо путем применения других ощелачивающих средств (например, трисамин ТНАМ).

В принципе же корригирующая терапия нарушений кислотно-щелочного гомеостаза должна базироваться на данных исследования как внеклеточного, так и внутриклеточного КЩБ и основных электролитов. При этом разнонаправленность реакций в плазме и эритролизате, носящая компенсаторный характер, диктует выжидательную тактику при регулярном контроле показателей КЩБ.

Необходимо принимать во внимание, что наибольший ощелачивающий эффект внутриклеточно достигается с помощью трисамина (ТНАМ) и кокарбоксилазы, а внеклеточно — путем введения раствора гидрокарбоната натрия.

Учитывая, что применение ТНАМ сопряжено с рядом возможных побочных эффектов (угнетение дыхания, гипогликемия, гиперкалиемия), при коррекции внутриклеточного ацидоза у новорожденных детей предпочтение следует отдавать кокарбоксилазе, хотя в отдельных случаях, особенно при респираторном и смешанном ацидозе, для обеспечения необходимого контроля возможно использование трисамина. Количество 0,3 М (3,6%) трисамина рассчитывают по формуле: количество 0,3 М ТНАМ (в мл) = ВЕ плазмы \times масса тела (в кг).

Расчетную дозу вводят на 10% растворе глюкозы капельно.

Для расчета дозы гидрокарбоната натрия для коррекции метаболического ацидоза у новорожденных используют формулу Аструпа—Меллемгарда: количество 5% раствора NaHCO_3 (в мл) = ВЕ плазмы \times масса тела (в кг) \times F, где F — фактор межклеточного пространства, либо формулу Аструпа: количество 5% раствора NaHCO_3 (в мл) = $\frac{\text{ВЕ плазмы} \times \text{масса тела (в кг)}}{2}$.

2

Для расчета дозы гидрокарбоната натрия для коррекции метаболического ацидоза у недоношенных детей, как

показали сравнительные исследования ощелачивающего действия различных доз этого препарата, наиболее рациональной представляется модифицированная нами формула Аструпа: количество 5% раствора NaHCO_3 (в мл) = $\frac{\text{BE плазмы} \times \text{масса тела (в кг)}}{4}$.

4

Преимущество подобного расчета заключается в том, что при относительно выраженном ощелачивающем эффекте удастся избежать гипернатриемии, гиперосмолярности, гиперкапнии и связанных с ними осложнений. Об этом необходимо всегда помнить, поскольку имеются литературные данные [172], свидетельствующие об увеличении числа случаев внутричерепных кровоизлияний, связанных с гипернатриемией и гиперосмолярностью в результате введения гидрокарбоната натрия.

При респираторных ацидозах предпочтение следует отдавать использованию дыхания с постоянным положительным давлением или искусственной вентиляции легких.

НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Д. А. Ходов, Л. Д. Мочалова

Для диагностики, выбора метода лечения и прогнозирования последствий перинатальной гипоксии целесообразно выделять два типа нарушений мозгового кровообращения у новорожденных детей: преходящие (без очаговых изменений нервной ткани) и очаговые (сопровождающиеся возникновением патологического очага).

Очаговые нарушения мозгового кровообращения в перинатальном периоде делятся по характеру на кровоизлияния, ишемии (инфаркты) и геморрагические инфаркты.

У новорожденных детей при выявлении расстройств церебральной гемодинамики необходимо проводить дифференциальный диагноз с врожденными аномалиями центральной нервной системы (как правило, они сочетаются с повышенной стигматизацией или дизрафическим статусом и инфекционными заболеваниями нервной системы [23, 176]. Если в раннем неонатальном периоде не удастся установить наличие очагового расстройства мозгового кровообращения, то преходящий тип нарушения мозгового кровообращения может быть подтвержден только данными катamnестической оценки психомоторного развития ребенка в течение первого года жизни.

Клиника преходящих нарушений церебральной гемодинамики у новорожденных определяется степенью тяжести гипоксии при рождении.

У детей, перенесших легкую гипоксию, несмотря на отсутствие изменений показателей общего и мозгового кровообращения (интенсивность мозгового кровотока, количество крови в мозге, систолическое давление, гематокрит и лабильность сердечного ритма), в первые сутки жизни нарушен динамический контроль мозгового кровообращения и в первые 5 сут после рождения нарушен метаболический контроль мозгового и общего кровообращения и дыхания на фоне оксигенации [20, 34].

Тяжелая интранатальная гипоксия сопровождается гипоперфузией головного мозга и артериальной гипотензией (табл. 18), наиболее выраженными в первые сутки

Таблица 18

Показатели мозгового и общего кровообращения в первые сутки жизни у здоровых и перенесших гипоксию доношенных детей

Показатели мозгового и общего кровообращения	У здоровых детей	У детей, перенесших гипоксию	У детей, перенесших тяжелую гипоксию
Интенсивность мозгового кровотока, (л/кг·с)	$0,0061 \pm 0,00054$	$0,0083 \pm 0,001$	$0,0034 \pm 0,00037$
Количество крови в мозге, л/кг	$0,0640 \pm 0,0057$	$0,0670 \pm 0,08$	$0,0430 \pm 0,0045$
Сосудистое сопротивление мозга, кПа (л/кг·с ⁻¹)	1250 ± 130	1037 ± 199	1915 ± 183
Артериальное давление, кПа	$7,83 \pm 0,21$	$7,44 \pm 0,47$	$6,25 \pm 0,19$

жизни. Сочетание гипоперфузии головного мозга с высоким сосудистым сопротивлением свидетельствует о развитии отека головного мозга, что определяет один из патогенетических подходов к лечению таких состояний. Дегидратация нервной ткани в первые двое суток у новорожденных, родившихся в тяжелой гипоксии, способствует повышению объемных параметров мозгового кровообращения и нормализации систолического давления. Сосудистое сопротивление головного мозга при этом падает, и динамическая регуляция мозгового кровообращения нормализуется, но до 5-х суток жизни величины показателей общего и мозгового кровообращения у новорожденных,

перенесших тяжелую гипоксию, остаются ниже, чем у здоровых детей (см. табл. 18).

У детей, перенесших тяжелую гипоксию, до 5-х суток жизни остается нарушенным метаболический контроль мозгового и общего кровообращения и дыхания на фоне оксигенации.

Сочетанное нарушение метаболического контроля кровообращения и дыхания на фоне оксигенации, а также расстройство динамической регуляции мозгового кровообращения свидетельствуют о гипоксическом поражении ствола головного мозга, где локализованы высшие вегетативные центры регуляции кровообращения и дыхания. Тяжелая гипоксия приводит также к развитию отека ткани головного мозга, что еще в большей степени усугубляет нарушение динамического контроля мозгового кровообращения.

Кровоизлияния у новорожденных детей по локализации делятся на субдуральные, субарахноидальные, периферические и интравентрикулярные, паренхиматозные и мозжечковые [115, 140, 176—178].

Субдуральные кровоизлияния возникают чаще у доношенных детей или у родившихся после 36-й недели антенатального развития. По источнику кровотечения субдуральные кровоизлияния подразделяют на а) субтенториальные — при повреждении прямого синуса, вены Галена или бокового синуса; б) связанные с разрывом нижнего сагиттального синуса; в) обусловленные нарушением целостности поверхностных вен мозга.

При разрывах вены Галена или повреждении прямого или бокового синусов кровь стекается в заднюю черепную ямку, что ведет к нарастанию сдавления ствола мозга. Клиническая картина таких кровоизлияний включает симптомы сдавления ствола и отека мозга. При скоплении крови над поверхностью одного полушария развивается очаговая симптоматика; со стороны внутренних органов отмечаются нарушения общего кровообращения и дыхания [176].

При разрывах серповидного отростка мозга, что само по себе встречается очень редко, сначала появляются признаки двустороннего поражения мозга, а после излития крови в заднюю черепную ямку и сдавления ствола мозга развивается грубая неврологическая симптоматика и тяжелые расстройства дыхания и кровообращения [178].

Клиника кровоизлияний из поверхностных вен мозга включает три варианта: а) бессимптомный; б) с грубой

неврологической симптоматикой (включая судороги, которые могут быть очаговыми и сочетаться с гемипарезами, отклонением глазных яблок в сторону очага, нарушением глотания и др.); в) со сглаженной неврологической симптоматикой, сохраняющейся длительно (на протяжении нескольких месяцев), что позволяет говорить «о хроническом» субдуральном кровотечении [176—178].

Субдуральные кровоизлияния иногда сопровождаются расширением правого желудочка сердца и петехиальными кровоизлияниями в миокард, стенки крупных сосудов и ткань вилочковой железы, что является причиной сердечно-сосудистой недостаточности и расстройств дыхания, проявляющихся бледностью, переходящей в цианоз, одышкой, артериальной гипотензией, увеличением размеров печени и отечным синдромом [59, 91, 98, 176, 177].

Субарахноидальные кровоизлияния чаще возникают у недоношенных детей. Такого рода кровоизлияния, даже обширные, редко приводят к внутричерепной гипертензии, как это описано у взрослых больных, так как у новорожденных детей источником кровотечения служат не артериальные сосуды, а капилляры и вены [88, 176], что обусловлено расстройством динамической регуляции мозгового кровообращения вследствие перенесенной гипоксии.

Известны три клинических варианта субарахноидальных кровоизлияний в период новорожденности: а) у недоношенных детей с небольшим кровоизлиянием — в виде неврологической симптоматики нетяжелого гипоксического поражения центральной нервной системы; б) в форме судорожного синдрома, который развивается на вторые сутки жизни; в) при обширных кровоизлияниях — в сочетании с синдромом дыхательных расстройств у детей, родившихся в тяжелой гипоксии; в этих случаях вскоре после рождения возникают клонические и генерализованные судороги, появляется симптоматика поражения черепно-мозговых нервов: анисокория, нистагм, плавающие движения глазных яблок, нарушение глотания; постепенно нарастает сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность [55, 176].

Пери- и интраваскулярные кровоизлияния в большинстве случаев возникают у недоношенных детей. Перивентрикулярные кровоизлияния развиваются гораздо чаще, чем интравентрикулярные. Патологические очаги локализуются в белом веществе, окружающем желудочки. В 40% случаев оказываются затронутыми субэпендимарные слои, но прорыва в желудочки не происходит. Источник крово-

излияния, как правило, располагается на уровне Монроева отверстия, предпочтительнее вблизи переднего рога, и реже — у височного и затылочного рогов боковых желудочков мозга [55, 11, 176].

Описаны две клинические формы интра- и перивентрикулярных кровоизлияний:

а) быстро прогрессирующая, заканчивающаяся летально в первые 12—24 ч с момента появления клинических симптомов (нарушение сознания до степени ступора или комы, выбухание переднего родничка, анизокория, отсутствие реакции зрачков на свет, отклонение глазных яблок в сторону, вялый тетрапарез, тонические судороги, гипертермия, нарушения дыхания и сердечная аритмия);

б) со «ступенчатым» течением в виде чередования симптомокомплекса, описанного выше, и периодов стабилизации или даже улучшения состояния, но и в этих случаях наступает летальный исход [176].

При паренхиматозных кровоизлияниях в мозг в первые несколько суток состояние детей остается тяжелым, с проявлением негрубой неврологической симптоматики (сниженный мышечный тонус, гипорефлексия, брадикардия, брадипноэ). На 6-е сутки после рождения у этих больных возникает синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости в сочетании с гиподинамией, появляются плавающие движения глазных яблок, нарушается глотание, дыхание становится нерегулярным [115, 176—178].

Мозжечковые кровоизлияния тоже чаще возникают у недоношенных детей, родившихся на 26—28-й неделе антенатального развития. Очаги кровоизлияний могут быть множественными или единичными, различной величины — от 3 мм до нескольких сантиметров, если кровоизлияние занимает все полушарие мозжечка [55, 59, 176].

Клиническая картина мозжечковых кровоизлияний характеризуется нарушением сознания, мышечной гипотонией, частыми периодами апноэ, брадикардией и артериальной гипотензией в сочетании с другими признаками сдавления ствола и отека мозга.

Характер и локализацию патологического очага при кровоизлияниях у новорожденных детей можно установить, базируясь на данных динамического клинико-неврологического обследования, с учетом результатов анализа спинномозговой жидкости (о наличии кровоизлияния свидетельствует обнаружение крови в ликворе, снижение содержания белка и глюкозы в нем, а также падение гематокрита более чем на 10% от исходного уровня). Лока-

лизация очага может быть установлена путем эхоэнцефалографии и компьютерной томографии головного мозга [23, 187].

Ишемические поражения мозга чаще возникают у доношенных детей. По локализации патологического очага ишемические инфаркты делятся на: а) корковые (кортикальный некроз); б) подкорковые (статус марморатус); в) конвекситальные (в области зон смежного кровообращения); г) перивентрикулярные лейкомаляции (в белом веществе окружающем боковые желудочки мозга).

Патологические изменения нервной ткани при кортикальном некрозе затрагивают глубокие слои коры полушарий и клетки Пуркинье мозжечка. Кортикальные некрозы проявляются тяжелой гипоксией при рождении, развитием судорожного синдрома в первые часы жизни, нарушением сознания до стадии комы, быстро нарастающей дыхательной и сердечной недостаточностью.

Ишемические инфаркты подкорковых отделов мозга локализируются в области покрышки, хвостатого ядра и таламуса. Характерные изменения ткани (деструкция и лизис нейронов, астроцитоз и гипермиэлинизация) объединяются под названием «статус марморатус». Клинически это состояние удается обнаружить только в возрасте одного года или позднее, когда становится заметной экстрапирамидная недостаточность [176].

Инфаркты зон смежного (коллатерального) кровообращения обнаруживаются на поверхности полушарий от второй лобной извилины по парамедиальным центральным и задним теменно-височным областям, к которым поступает кровь по конечным разветвлениям. Ишемические изменения ткани наиболее выражены в передней, средней и задней мозговых артериях; могут быть вовлечены в процесс и поверхности полушарий мозжечка. Клиника этих поражений в раннем неонатальном периоде не описана.

Перивентрикулярные лейкомаляции, в отличие от других форм ишемических инфарктов, как правило, возникают у преждевременно родившихся детей. Патологические очаги располагаются вдоль переднего, затылочного и височного рогов и тела боковых желудочков мозга; впоследствии в этих областях развивается астроцитоз и пролиферация макрофагов. Клинически перивентрикулярная лейкомаляция проявляется спастической диплегией, которая в большинстве случаев выявляется только в грудном возрасте [115, 135, 176].

В патогенезе ишемических поражений головного мозга в перинатальном периоде основным фактором является гипоперфузия головного мозга в сочетании с высоким сосудистым сопротивлением вследствие отека нервной ткани на фоне артериальной гипотензии. Величины объемных параметров мозгового кровообращения — интенсивности мозгового кровотока и количества крови в мозге при этих состояниях могут быть ниже нормальных более, чем в $1\frac{1}{2}$ раза. В этих условиях усугубляется патогенетическая роль дыхательной недостаточности и циркуляторных расстройств, а также нарушения тканевого и клеточного метаболизма на фоне пониженной активности ферментов аэробного гликолиза.

Геморрагические инфаркты возникают в глубоких слоях белого вещества в результате кровоизлияний в область ишемического размягчения нервной ткани. Они выявляются у мертворожденных плодов, у матерей которых во время беременности были длительные нарушения общего кровообращения [115].

Как уже говорилось раньше, распознавание ишемических поражений головного мозга в раннем неонатальном периоде крайне затруднено. Об их наличии можно судить по данным эхоэнцефалографического обследования при выявлении кист в веществе мозга, а также по результатам компьютерной томографии. О риске возникновения ишемических инфарктов в головном мозге свидетельствуют признаки длительного нарушения общего кровообращения, а также некупируемая продолжительная артериальная гипотензия в раннем неонатальном периоде.

Патогенетическое лечение нарушений мозгового кровообращения в раннем неонатальном периоде (после проведения необходимых реанимационных мероприятий сразу после рождения) должно включать:

а) дегидратацию нервной ткани и снижение внутричерепного давления (маннитол, сорбитол, декальцинированная желатиноль, глицерол, изосорбид, лазикс, дексаметазон), особенно в первые двое суток жизни у детей, родившихся в тяжелой гипоксии;

б) коррекцию гемостаза (викасол, препараты кальция);

в) ликвидацию и профилактику судорожного синдрома (дроперидол, седуксен при отсутствии выраженных дыхательных нарушений, фенobarбитал);

г) устранение артериальной гипотензии и гиповолемии (гемодез, альбумин);

д) нормализацию ритма сердечных сокращений (сульфокамфокаин) и дыхания (этимизол, при наркотической депрессии — налоксон);

е) снижение проницаемости сосудистой стенки (аскорбиновая кислота, рутин, глюконат кальция);

ж) улучшение сократительной способности миокарда (кокарбоксилаза, панапин, оротат калия);

з) нормализацию метаболизма нервной ткани и повышение ее устойчивости к гипоксии (глюкоза, АТФ, дибазол, липоевая кислота, α -токоферол, оксибутират натрия) [14, 19, 20, 34, 176].

При массивных субдуральных кровоизлияниях, а также в тех случаях, когда терапевтические мероприятия не обеспечивают эффективного снижения внутричерепного давления, целесообразно прибегнуть к нейрохирургическому вмешательству [265].

ИЗМЕНЕНИЯ СОСТАВА СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ

Д. Хобуш

Важность исследования спинномозговой жидкости (СМЖ) при неврологических заболеваниях в настоящее время является бесспорной. Однако, по утверждению Schonenberg, состав СМЖ в детском возрасте отличается от состава ликвора взрослых. Для того чтобы избежать ошибочных толкований, необходимы знания точных характеристик состава СМЖ, типичных для отдельных возрастных групп. При этом следует указать, что в детском возрасте, особенно у новорожденных и грудных детей, СМЖ принадлежит особая роль. Это объясняется в первую очередь высокой проницаемостью барьера кровь — ликвор в послеродовый период [162]. Доказательством этого служит повышенная барьерная проницаемость для билирубина, а также сходство состава спинномозговой жидкости и сыворотки крови в этом возрасте.

Спинномозговая жидкость у новорожденных

Ликвор новорожденных (табл. 19), как правило, прозрачен, однако нередко он может приобретать желтую окраску вследствие перехода в него билирубина. Если в сыворотке крови содержится 111 мкмоль/л билирубина, то его уже можно обнаружить в ликворе в количестве

Таблица 19

Показатели состава спинномозговой жидкости новорожденных
(действительны только для люмбального ликвора)

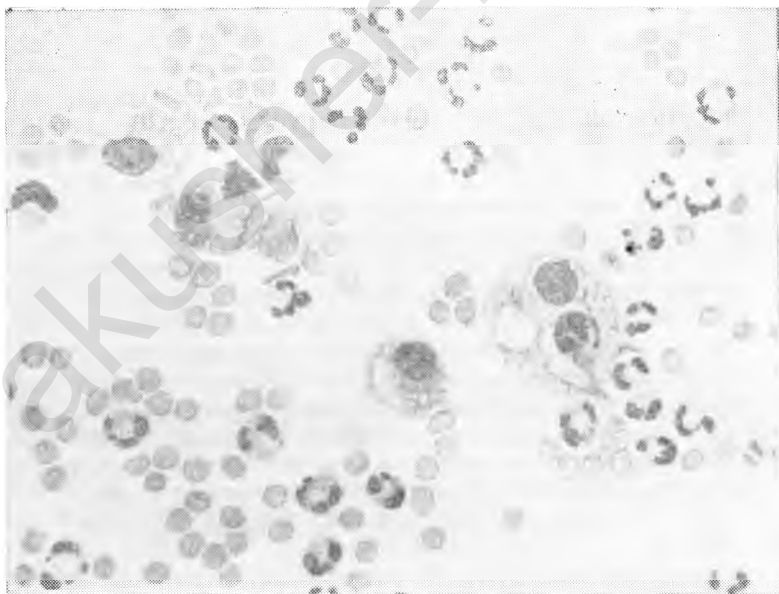
Число клеток (у преждевременно рожденных)	5—15/мм ³ До 25/мм ³
Давление ликвора (в состоянии покоя)	10—14 мм H ₂ O
Сахар в ликворе	40—85 мг/100 мл
pH	7,345±0,003
pCO ₂	45,2±0,73 мм
Стандартные бикарбонаты	23,6±0,33 ммоль/л
Натрий	138±4,2 ммоль/л
Калий	3,2±0,2 »
Кальций	1,6±0,3 »
Фосфаты	0,54±0,1 »
Хлориды	177±5,9 »
Белок в целом ликворе	0,2—1,0 г/л
Электрофорез ликвора (бумага) (% от общего протеина):	
В-фракция	2,5±0,33
Альбумины	47,4±1,24
α ₁ -глобулины	6,8±0,42
α ₂ -глобулины	8,8±1,30
β-глобулины	14,5±1,10
γ-глобулины	20,0±1,14
IgG	0,025 г/л

2,5 мкмоль/л. Спустя 3 нед после рождения ликвор должен быть прозрачным. Количество ликвора у новорожденного составляет лишь 5 мл. Вследствие этого возможности диагностических исследований ликвора ограничены. В клеточном осадке ликвора новорожденного обнаруживается более высокий процент моноцитарных (свыше 50 отн. %) и ретикуло-гистиоцитарных (до 30 отн. %) элементов, чем в более позднем возрасте. Из-за трудностей, связанных с проведением пункции, зачастую наблюдаются примеси незначительного количества эритроцитов. Обнаружение гранулоцитов в ликворе новорожденных всегда указывает на наличие патологии [151]. По сравнению с более поздним возрастом ликвор новорожденного отличается высоким содержанием общего белка, которое составляет 0,2—1,0 г/л. Для недоношенных детей характерно еще более высокое содержание белка, которое в ряде случаев достигает 2,0 г/л. К 6-му месяцу содержание общего белка снижается до нормальных значений порядка 0,3 г/л. Коэффициент соотношения сахара в ликворе и в крови составляет 0,55—0,7 [148], что соответствует его значению в более старшем возрасте.

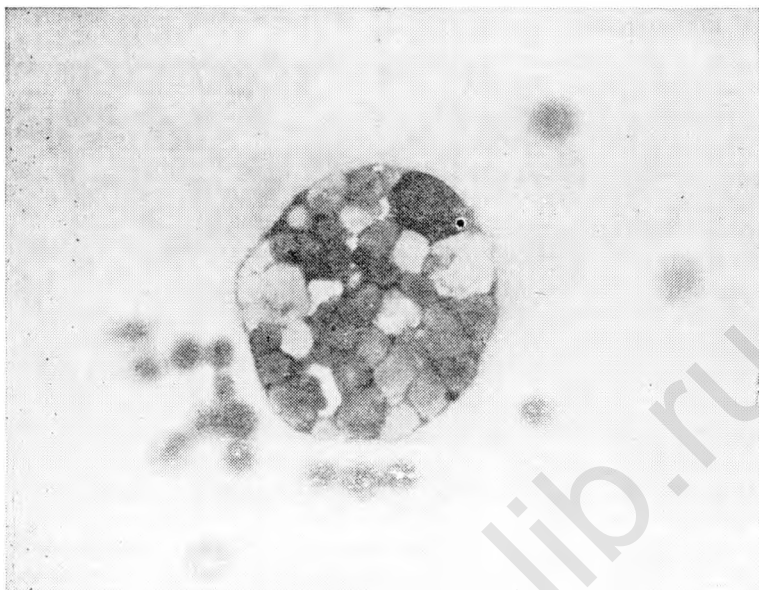
Надежды, связанные с возможностью ранней диагностики мозговых нарушений путем обнаружения особых ферментов в составе СМЖ, пока не оправдались. Наиболее многообещающими представляются исследования изоферментов, особенно специфической для мозга креатинкиназы.

Специальные синдромы ликвора

Диагностика внутримозговых кровоизлияний у поворжденного ребенка представляет определенные трудности. Не всегда возможно провести четкую грань между мозговыми кровоизлияниями, вызванными травмой и кровоизлияниями, обусловленными преимущественно гипоксемией. У недоношенных детей вследствие неоднозначности клинической симптоматики при перинатальных мозговых кровоизлияниях нередко ставится лишь предположительный диагноз. Большую помощь в этих случаях оказывают инструментальные методы обследования (рентгенография, эхоэнцефалография, томография с помощью ЭВМ), а так-



33. Свежие эритроциты, ретикулоглициогенные клетки, эритроциты и гранулоциты у 3-дневного недоношенного ребенка со свежим субарахноидальным кровоизлиянием.

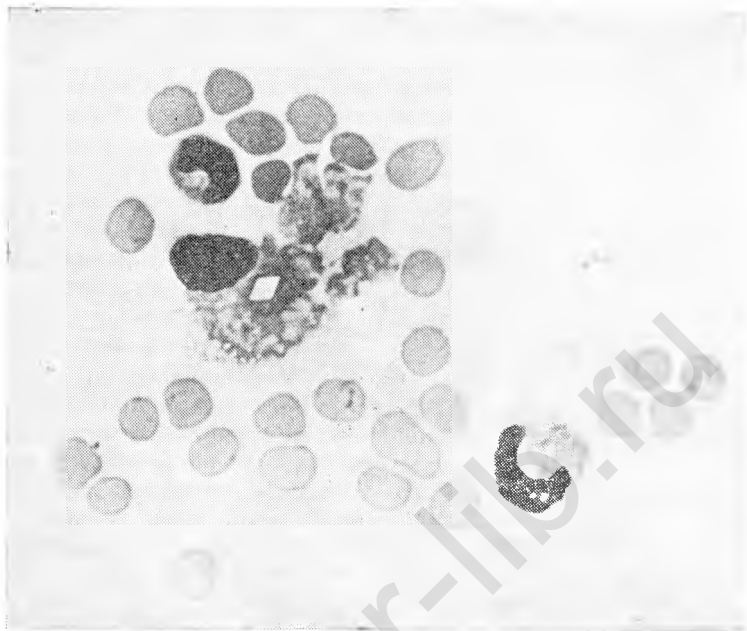


34. Ликвор, полученный в претерминальной стадии. Субарахноидальное кровоизлияние верифицировано на вскрытии. Эритрофаги с частично замаскированными эритроцитами и гранулами гемосидерина служат признаком многократного кровоизлияния. Кровоизлияние началось, по-видимому, уже до родов, так как ребенку было только 3 дня.

же результаты анализа ликвора. В то время как цвет ликвора, содержание в нем билирубина, повышенное содержание белка и бензидиновая проба представляют собой менее надежные параметры, ликворная цитология позволяет ставить диагноз на основе обнаружения типичных форм клеток, являющихся патогномоничными для кровоизлияний.

Различаются следующие стадии при перинатальных субарахноидальных кровоизлияниях.

Острая стадия. Продолжительность — от нескольких часов до нескольких дней. Клеточный состав ликвора: помимо свежих эритроцитов и явно увеличенного числа ретикуло-гистиоцитарных клеток, через 12—24 ч обнаруживаются отдельные эритрофаги. Показателем развития менингита вследствие попадания инородного тела служит рост числа гранулоцитов (рис. 33). В зависимости от масштабов раздражения, вызвавшего кровотечение, возникает различно выраженный плеоцитоз.



35. Расположенный внутри клеток кристалл гематоидина при многократном кровоизлиянии.

Стадия резорбции. Продолжительность — 2—14 дней. Клеточный состав ликвора: характерны рост числа моноцитарных клеточных форм и ретикулогистиоцитарных клеток, а также снижение числа гранулоцитов; отмечаются эритрофаги и, начиная с 4-го—6-го дня, появляются гемосидерофаги (рис. 34). С 6-го—8-го дня обнаруживается внутри- и внеклеточный гематоидин (билирубин) в форме желтых кристаллов (рис. 35).

Стадия затухания. Продолжительность — с конца второй недели до нескольких недель и месяцев. Клеточный состав ликвора: помимо моноцитов, наблюдается рост числа лимфоидных клеток. Включения гемосидерина, которые в ряде случаев могут быть обнаружены только гистохимически с помощью реактива берлинской лазури, а также гематоидиновые кристаллы иногда могут быть выявлены только спустя несколько месяцев после субарахноидального кровоизлияния.

Клеточный состав ликвора позволяет сделать определенные выводы относительно давности кровоизлияния и

различить происходящие в разное время в субарахноидальном пространстве экстравазаты (см. рис. 34 и 35). Клеточный состав СМЖ не дает, однако, информации о массивности, причине возникновения, локализации и прогнозе кровоизлияния и позволяет установить факт перинатального кровоизлияния лишь тогда, когда оно «вступило в контакт» с ликворсодержащей системой. Следует указать на то, что предшествующие «кровавые» пункции могут симулировать перинатальное кровоизлияние, и в первые часы после имевшего место кровоизлияния не всегда возможна четкая дифференциация от примесей крови, попавших в ликвор при пункции. Отдельные эритрофаги могут образоваться и в материале пункции после ее проведения (в лабораторной посуде).

Характерные особенности ликвора при неонатальных менингитах

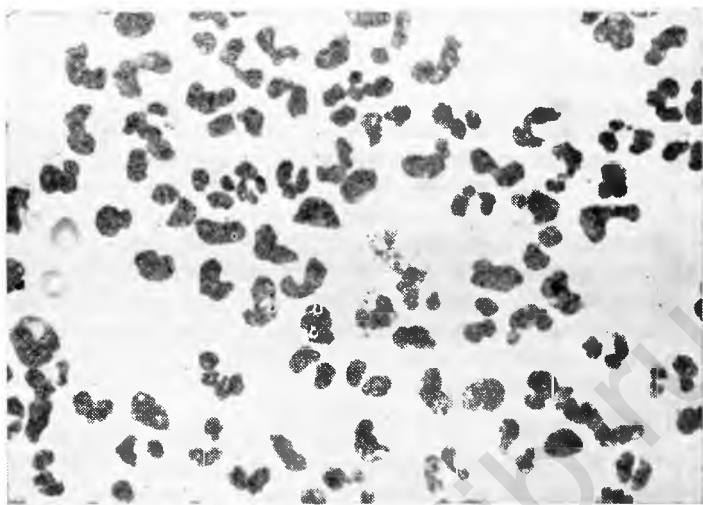
Менингит у новорожденных (наблюдается примерно у 0,4% всех живых новорожденных) возникает чаще всего в результате бактериальной инфекции; небактериальные, обусловленные вирусом менингиты, встречаются нечасто. Клинические симптомы бывают однозначными, особенно у преждевременно родившихся. Точная диагностика может быть проведена на основе дифференциации клеток.

Острые бактериальные менингиты

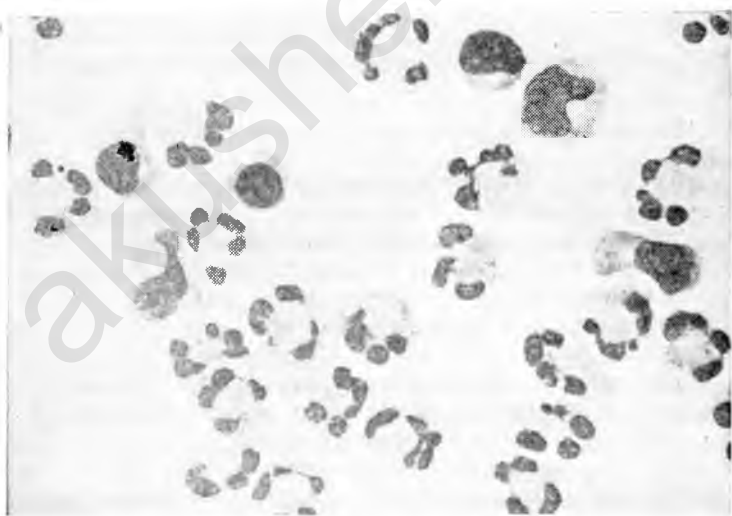
Острая фаза. Ликвор мутный до гнойного. Число клеток — несколько тысяч в 1 мм^3 — на второй день, как правило, увеличивается. Наличие нормального или слегка повышенного числа клеток не исключает, однако, бактериального менингита. У новорожденных, имеющих массивное бактериальное заражение, бактериальный менингит встречается редко.

Клеточный состав: преимущественно (90—100 отн.%) палочко- и сегментоядерные гранулоциты, а также отдельные моноциты и ретикулогистиоцитарные клетки (рис. 36); иногда видны бактерии, расположенные частично внутри фагоцитов, частично вне клеток. Несмотря на последующее сокращение числа клеток, доля гранулоцитов остается в первые дни неизменно высокой. Содержание сахара в ликворе значительно повышено.

Феррограмма смешанного типа.



36. Острая фаза гнойного менингита. Наряду с палочкоядерными и сегментоядерными гранулоцитами встречаются расположенные вне клеток бактерии — стрептококки группы В у 4-дневного новорожденного.



37. Начало подострой фазы гнойного менингита (ликвор получен на 5-й день от того же больного, что на рис. 36). Гранулоциты гиперсегментированы; дополнительно обнаруживаются лимфоидные клетки и моноцитарные клетки с тенденцией к отложению.

Возбудитель: по сравнению с более старшими возрастными группами у новорожденных преобладают грамотрицательные микроорганизмы, такие, как *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, а также гемолизирующие стрептококки группы В. Выявление возбудителя в 75—80% случаев осуществляется микроскопически или с помощью бактериологического исследования. Быстрое обнаружение бактерий путем иммунофлюоресценции или противотокового (переходного) электрофореза в настоящее время не представляется возможным из-за отсутствия специальных антисывороток для каждого из вышеназванных возбудителей.

Подострая фаза. При продолжительной ответной реакции на лечение антибиотиками эффект наступает на 4—5-й день.

Характер ликвора изменяется от мутного до прозрачного. Число клеток составляет несколько сотен на 1 мм³. Клеточный состав наряду с уменьшением числа сегментоядерных гранулоцитов становится более полиморфным. Появляются моноцитарные и ретикулогистиоцитарные клетки, нередко с признаками фагоцитоза, лимфоциты, а также отдельные лимфоидные и плазматические клетки (рис. 37).

Содержание сахара в ликворе чаще всего возвращается к норме.

Общий белок продолжает отчетливо оставаться высоким.

Для феррограммы характерно увеличение гамма-глобулинов.

Восстановительная фаза. Ликвор прозрачный. Число клеток: остаточный плеоцитоз около 25 на 1 мм³.

Клеточный состав ликвора: преобладают лимфо- и моноцитарные клетки; встречаются отдельные плазмоциты.

Сахар не определяется.

Общий белок продолжает оставаться слегка повышенным.

Ферограмма носит нормальный характер; иногда сохраняется повышение уровня гамма-глобулинов.

Менингиты вирусного происхождения

У новорожденных они наблюдаются редко. Обнаружение вируса-возбудителя почти невозможно ввиду методических трудностей. Невозможно также сделать заключение о характере вируса на основе данных анализа ликвора.

Острая фаза. Ликвор слегка мутный; число клеток составляет до нескольких тысяч в 1 мм³.

Клеточный состав ликвора при пункции в ранней стадии заболевания характеризуется преобладанием сегментоядерных гранулоцитов (по нашим наблюдениям до 90 отн. %); остальные элементы представлены преимущественно лимфоцитарными клетками. По мере дальнейшего развития болезни происходит явное увеличение числа лимфоцитов и плазматических клеток и быстрое уменьшение общего числа клеток. По сравнению с небактериальными менингитами у более взрослых детей у новорожденных доля гранулоцитов снижается медленнее, но все же заметно быстрее, чем при гнойных менингитах.

Содержание сахара чаще всего в норме, но может быть слегка повышенным при развитии признаков энцефалита.

Уровень общего белка колеблется от незначительного до высокого.

Феррограмма в норме или гамма-глобулинового типа.

Наиболее частыми возбудителями являются вирусы ЕСНО и Коксаки.

Подострая фаза. Ликвор прозрачный. Число клеток чаще всего быстро уменьшается. Клеточный состав ликвора характеризуется преобладанием лимфоцитов и небольшим числом плазматических клеток, наличием моноцитов и ретикулогистиоцитарных клеток.

Содержание сахара в пределах нормы; уровень общего белка умеренно повышен.

Феррограмма гамма-глобулинового типа.

Восстановительная фаза. Ликвор прозрачный. Сохраняется остаточный плеоцитоз. Клеточный состав ликвора: преимущественно лимфоцитарные элементы.

Уровень сахара в норме.

Содержание белка не изменено.

Феррограмма гамма-глобулинового типа.

В острой фазе четкая дифференциация от бактериального менингита невозможна вследствие высокого плеоцитоза с преобладанием гранулоцитов и явного повышения общего содержания белка (рис. 38). Проведение контрольных пункций через короткие промежутки времени с анализом клеточного состава позволяет, однако, добиться надежной постановки диагноза (рис. 39). Согласно мнению Simes с соавт. [164], дифференциальный диагноз гнойного и небактериального менингита может быть проведен с помощью улучшенного метода электрофореза ликвора. Grubbauer [82] считает более надежным для дифференци-



38. Острая фаза небактериального менингита у 5-дневного новорожденного.



39. Продолжение острой фазы небактериального менингита (ликвор получен на второй день от того же больного, что на рис. 38). Наряду с уменьшением числа гранулоцитов обнаружены лимфоидные клетки.

альной диагностики метод определения лизоцима, так как высокий уровень последнего наблюдается только при гнойных, но не вирусных менингитах. Однако в настоящее время в отношении новорожденных подобные данные отсутствуют.

*Неспецифический синдром раздражения
в ликворе новорожденных*

Изменения в ликворе, не поддающиеся однозначной оценке в смысле неспецифичности синдрома раздражения [162], характерны также и для ликвора новорожденных. Вследствие характерного для этого возраста увеличенного числа клеток и высокого содержания белка в ликворе «сопутствующая реакция» на специфический раздражитель ликворсодержащей системы выявляется только при клеточной дифференциации. Так, в ликворе преждевременно родившихся и новорожденных детей с нецеребральными инфекциями и припадками судорог часто встречаются ретикулогистиоцитарные клетки и моноцитарные формы раздражения. У детей-гидроцефалов и имеющих цереброспинальные нарушения, кроме названных изменений, часто наблюдаются эпителиальные клетки сосудистых сплетений и эпендимные клетки, нередко с отчетливо базофильной цитоплазмой [138].

В заключение следует отметить, что данные о состоянии ликвора в сочетании с другими данными лабораторного обследования и клиническими анализами позволяют создать более ясную картину течения заболевания.

ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Г. В. Яцык, С. Г. Грибакин, В. Гейне, Х. Плат

Данные многочисленных исследований в области педиатрии с большой убедительностью свидетельствуют о том, что становление многих органов и систем организма, в том числе и пищеварительной системы, в значительной степени зависит как от условий и сроков внутриутробного развития плода, так и от особенностей раннего перинатального периода. Наиболее существенное влияние на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта оказывают инфекционные заболевания плода и новорожденного, а также гипоксические состояния. Рассматривая влияние перинатальных нарушений на различные органы пищеварительной системы, следует предварительно проанализировать основные черты ее развития в раннем онтогенезе.

Процесс пищеварения следует рассматривать как ряд последовательных и взаимосвязанных этапов переваривания и всасывания пищевых веществ со сложной системой регуляции [36]. В результате гидролитического расщепления с участием пищеварительных ферментов пищевые вещества лишаются видовой специфичности и расщепляются на элементы, подготовленные к дальнейшему всасыванию и последующему участию в метаболических процессах. Многообразная деятельность пищеварительной системы изучается с позиций исследования секреторной и моторной, ферментовыделительной и всасывательной функций, влияния микробных популяций на процессы пищеварения и на состояние резистентности организма в целом [4].

Развитие пищеварительной системы в онтогенезе представляет собой сложный и сравнительно малоизученный процесс. Формирование различных ферментных систем у плода происходит разными темпами и обуславливает значительное своеобразие процесса пищеварения у новорожденных и в особенности у недоношенных детей [106].

Рассматривая последовательно процесс пищеварения у детей в раннем постнатальном периоде, следует отметить, что отделение слюны имеет существенное значение для создания отрицательного давления в полости рта при сосании. Помимо этого, секрет слюнных желез содержит амилазу, оптимум активности которой наблюдается в условиях близкого к нейтральному рН. Учитывая тот факт, что кислотность желудочного сока в раннем постнатальном периоде не достигает высокого уровня, амилаза слюны, по мнению некоторых авторов [106], может играть значительную роль в процессе гидролиза полисахаридов в полости желудка.

Сравнительно недавно показано наличие липолитической активности слюны новорожденных, которое приписывают сублингвальной липазе.

В слюне, как и во многих внешних секретах, обнаруживается лизоцим (муромидаза) — бактериологический фермент, впервые выделенный А. Флемингом в 1929 г.

Желудочная фаза пищеварения представляет собой важный этап, необходимый для всего последующего процесса пищеварения. рН желудочного сока непосредственно после рождения составляет около 6 [106], что связывают с наличием в полости желудка амниотической жидкости, заглатываемой плодом и имеющей щелочную реакцию. Через сутки рН желудочного сока изменяется до 2,5. Высокая кислотность желудочного сока может быть обусловлена полученным трансплацентарно гастрином, который, как известно, стимулирует секрецию желудка. Возрастная динамика рН и концентрации ионов электролитов в желудочном соке в различные возрастные периоды представлены в табл. 20.

Железистый аппарат желудка обладает реакцией на естественные раздражители даже у глубоконедоношенных детей, причем в ответ на введение в желудок молока и воды секреция соляной кислоты выражена слабо, тогда как выделение ферментов достигает достаточно высокого уровня.

Желудочное пищеварение устанавливается у ребенка сразу после рождения. Желудочный сок новорожденного содержит все необходимые компоненты (соляную кислоту, пепсин, хлориды, липазу), но в значительно меньших количествах, чем у детей старшего возраста и взрослых.

По данным Hirsch-Marie и Toubone (1973), отдельные фракции пепсиногена (пепсиноген IV), идентичные пепсиногену желудка взрослого человека, обнаруживаются

Таблица 20

Показатели рН желудочного сока и содержание минеральных солей ($M \pm m$, $n=20$)

	рН	Cl	Na	K	Ca
Околоплодная жидкость	$7,28 \pm 0,45$	$105,7 \pm 11,38$	$121,5 \pm 11,47$	$3,96 \pm 0,29$	$7,28 \pm 0,45$
Новорожденные сразу после родов	$7,5 \pm 0,53$	$118,55 \pm 17,9$	$102,35 \pm 18,53$	$5,12 \pm 1,08$	$2,96 \pm 0,75$
Недоношенные	$2,9 \pm 0,67$	$127,9 \pm 28,11$	$58,51 \pm 11,63$	$15,57 \pm 3,29$	$3,90 \pm 0,72$
Новорожденные	$2,45 \pm 0,51$	$130,2 \pm 17,9$	$75,55 \pm 16,87$	$10,03 \pm 3,25$	$3,86 \pm 1,39$
Грудные дети 3 мес	$2,60 \pm 0,49$	$115,75 \pm 17,31$	$54,81 \pm 18,04$	$17,56 \pm 2,41$	$3,45 \pm 0,85$
Грудные дети 12 мес	$2,30 \pm 0,51$	$\pm 95,2$ $\pm 21,03$	$42,25 \pm 13,67$	$15,83 \pm 3,4$	$2,94 \pm 0,67$
Дети 1—2 лет	$2,2 \pm 0,43$	$106,0 \pm 20,86$	$49,61 \pm 15,55$	$15,77 \pm 2,36$	$2,38 \pm 0,35$
» 2—5 »	$2,2 \pm 0,47$	$109,3 \pm 22,4$	$44,10 \pm 15,71$	$13,69 \pm 4,38$	$3,08 \pm 1,19$
» 5—10 »	$2,2 \pm 0,47$	$116,0 \pm 19,30$	$53,95 \pm 21,67$	$11,98 \pm 3,37$	$3,37 \pm 1,53$
» 10—15 »	$1,9 \pm 0,53$	$116,5 \pm 19,3$	$49,9 \pm 17,93$	$13,4 \pm 3,93$	$1,9 \pm 0,53$

уже у плода, а остальные фракции появляются в конце внутриутробного периода. Хроматографическое фракционирование желудочных протеиназ выявляет в слизистой желудка новорожденного те же ферменты (пепсин I, гастриксин и пепсин), что и у взрослого. Однако их количественное соотношение существенно отличается, поскольку у новорожденного преобладает пепсин I, а у взрослого человека преобладает пепсин [166].

Картина морфологического созревания элементов слизистой желудка обладает значительным своеобразием. Появление железистых эпителиальных клеток происходит на 11-й неделе внутриутробной жизни. Главные клетки появляются у эмбриона в возрасте 12 нед, и их число возрастает на протяжении всего эмбрионального периода. Типичные гранулы пепсиногена обнаруживаются только у родившихся в срок новорожденных детей, причем интенсивность их образования значительно ниже, чем у взрослых.

Морфологические складки слизистой желудка появляются сначала в области дна и несколько позже, на 10-й неделе внутриутробного развития, в антральной части [166]. Дифференцировка дна желудка, выделение его в самостоятельное образование происходит на 3-й мес внутриутробного развития. Пилогические железы формируются в период между 11-й и 13-й неделями.

Соотношение слоев стенки желудка у плода и новорожденного значительно отличается от такового у взрослого: толщина слизистой и собственно стенки желудка относительно меньше. Мышечный слой первоначально дифференцируется в кардиальной части желудка (у плода длиной 40 мм), позже в теле желудка (120 мм) и еще позднее в пилорическом отделе (135 мм). Известно также, что активность пепсина в целом соответствует гистологическим особенностям желудочной ткани.

По данным некоторых авторов, у доношенных новорожденных пепсиноген содержится во всех главных клетках желудка, хотя и в различных количествах. Если у взрослых гранулы пепсиногена располагаются на протяжении $\frac{3}{4}$ желудка, то у новорожденных они находятся преимущественно в базальной части. У недоношенных детей (с массой тела менее 2500 г) содержание пепсиногена в главных клетках незначительно.

В желудочной фазе пищеварения у детей периода новорожденности определенное значение имеет липолитическая активность [53]. Свойства липазы желудочного сока отличны от панкреатической липазы; ее активность проявляется при рН 2,0 и достигает максимального уровня при рН 4,0—8,0; другая ее особенность заключается в том, что она проявляет свою активность без участия желчных кислот.

Интересно отметить, что в процессе липолиза принимает участие и липаза женского молока. Так, в исследованиях Aleni с соавт. [40], установлено, что добавление грудного молока к молочной питательной смеси достоверно повышает усвоение липидов пищи. В отношении моторной функции желудка следует отметить несовершенство нервно-регуляторных механизмов и замедленную эвакуаторную функцию желудка у детей первых месяцев жизни. В последнее время этот процесс подробно изучается с помощью различных методов, в том числе электрогастрографии. Эти исследования свидетельствуют о том, что характер питания оказывает определенное влияние на моторную и эвакуаторную функцию желудка. Так, установлено,

что даже адаптированные молочные смеси более продолжительное время находятся в желудке новорожденных детей по сравнению с грудным молоком.

Кишечная фаза пищеварения начинается в двенадцатиперстной кишке. Поступление в нее пищи стимулирует секрецию желчи и сока поджелудочной железы, значение которых в гидролизе пищевых веществ очень велико. Интересны исследования, посвященные протеолитической активности дуоденального сока у детей в раннем постнатальном периоде. Как свидетельствуют результаты некоторых исследований, скорость секреции и протеолитическая активность дуоденального сока у детей первого года жизни коррелирует с возрастом и массой тела ребенка.

У недоношенных детей триптическая активность дуоденального сока ниже, чем у родившихся в срок [106]. Кроме того, как оказалось, у недоношенных детей не происходит повышения активности трипсина после кормления, как это наблюдается у здоровых родившихся в срок новорожденных детей. Представляет интерес динамика развития функции поджелудочной железы у недоношенных детей (масса тела от 2,0 до 2,4 кг), установленная в исследованиях Zorri с соавт. [192]. Эти авторы показали, что внешнесекреторная функция поджелудочной железы достаточно хорошо развита, и хотя в первые дни жизни характеризующие ее показатели ниже, чем у доношенных новорожденных, к концу первой недели жизни они уже превышают соответствующие показатели у доношенных детей. Характер питания также оказывает влияние на деятельность поджелудочной железы: высокое содержание белка стимулирует продукцию трипсина [192].

Исключительно интересны процессы становления ферментовыделительной функции кишечника, тонко отражающие как степень зрелости плода, так и уровень функциональной зрелости пищеварительной системы в целом и процессы ее адаптации к различным видам питания в постнатальном периоде. Открытая Н. П. Шеповальниковым в 1899 г. в лаборатории И. П. Павлова энтерокиназа относится к истинно кишечным ферментам и имеет важное значение как активатор ряда пищеварительных ферментов; в частности, под ее влиянием происходит превращение трипсиногена в трипсин. Активность энтерокиназы у плодов различной степени зрелости изучена Л. С. Фоминой [32] и другими авторами. Показано, что активность энтерокиназы проявляется у плодов уже на 30-й неделе жизни (что соответствует массе тела 1500 г). Следует

обратить внимание на тот факт, что наибольшее нарастание активности другого важного кишечного фермента — щелочной фосфатазы, имеющей важное значение в расщеплении казеина молока, — происходит лишь на последних днях беременности. По мнению Г. К. Шлыгина [36], этот феномен представляет собой своеобразное приспособительное явление, подготавливающее организм к исключительно молочному питанию.

Исследования ферментов тонкого кишечника в онтогенетическом плане довольно многочисленны [16, 166 и др.]. Установлено, что пептидазы слизистой кишечника достигают довольно высокого уровня активности уже на 11-й неделе внутриутробной жизни. Довольно рано формируется механизм абсорбции аминокислот, достигающий у плода уровня активности, характерной для взрослого человека, уже в третьем триместре беременности [106].

Активность дисахаридаз формируется неравномерно, причем активность сахаразы раньше достигает высокого уровня, тогда как активность лактозы наиболее интенсивно нарастает на 8—9-м месяце внутриутробной жизни [166]. Учитывая, что лактаза является одним из основных углеводов молока и обеспечивает около 40% его калорийности, следует обратить внимание на относительную недостаточность лактазной активности у родившихся преждевременно детей [56]. В то же время в практике вскармливания недоношенных детей установлена довольно хорошая переносимость лактозы женского молока; возможно, это в значительной степени связано со стабилизирующим влиянием на ее утилизацию находящейся в толстом кишечнике бифидофлоры.

С точки зрения воздействия гипоксических состояний на плод имеет несомненное значение то обстоятельство, что механизмы активного транспорта моносахаридов и аминокислот в этот период осуществляются преимущественно анаэробным путем [106]. Это в значительной степени повышает устойчивость указанных процессов к воздействию гипоксии.

В проведенных нами исследованиях неблагоприятное воздействие гипоксических состояний на организм ребенка в перинатальном периоде находило отражение в тех изменениях, которые были выявлены при изучении различных показателей деятельности пищеварительной системы. Было установлено, что на функциональное состояние желудка преждевременно рожденных детей значительное влияние оказывают различные заболевания и их

сочетание. У перенесших гипоксию детей объем желудочного сока был ниже, чем у детей, не подвергавшихся этому неблагоприятному воздействию. Еще более низкого уровня желудочная секреция достигала в результате сочетания постгипоксических церебральных нарушений с инфекционным процессом, принимавшим септическое течение.

Суммарная протеолитическая активность желудочного сока у детей, перенесших кислородное голодание, имела тенденцию к повышению за счет увеличения активности как пепсина, так и гастриксина на фоне более кислой среды желудочного содержимого. Присоединение к церебральным нарушениям тяжелых инфекционных заболеваний приводило к резкому угнетению желудочных протеиназ при наличии высоких (выше уровня, который наблюдается у здоровых доношенных детей первых 3 мес жизни) показателей общей и свободной кислотности желудочного сока.

Сходная в целом направленность изменений характеризовала ферментовыделительную функцию тонкого кишечника у перенесших гипоксию недоношенных детей. Нами было установлено наличие адаптационных изменений пищеварительной системы при переводе клинически здоровых недоношенных детей на вскармливание различными молочными смесями. Это проявлялось в мобилизации ферментативных механизмов, в изменении активности важнейших ферментов кишечника (энтерокиназы, щелочной фосфатазы, лейцинаминопептидазы) в сторону повышения [16]. Вместе с тем мы установили, что перенесенная ребенком на ранних этапах развития гипоксия приводила к довольно продолжительному угнетению продукции энтерокиназы и щелочной фосфатазы: достоверно более низкие по сравнению с контрольной группой показатели энтерокиназы прослеживались на протяжении первых 1½ мес жизни; для щелочной фосфатазы эти различия были достоверны в течение первого месяца жизни [9]. Учитывая важную роль энтерокиназы как активатора других ферментов кишечника и щелочной фосфатазы как основного фермента, воздействующего на казеин молока, можно полагать, что в первый месяц жизни преждевременно родившиеся дети, испытавшие влияние гипоксии, находятся в менее благоприятных условиях в отношении ассимиляции пищевых веществ. Эти данные являются свидетельством глубокого влияния гипоксических состояний на различные функциональные системы организма.

Роль толстого кишечника в значительной степени связана с жизнедеятельностью многочисленных микроорганизмов, которые интенсивно заселяют кишечник новорожденного в первые сутки жизни. Период новорожденности является переходным этапом от стерильных условий внутриутробного существования, занимающего около 1% продолжительности жизни человека, к внеутробному существованию, сопровождающемуся колонизацией кожи и слизистых оболочек разнообразными микроорганизмами [86].

В последние годы проведен ряд интересных исследований, посвященных роли микрофлоры кишечника в обмене веществ организма, ее значению для новорожденных и недоношенных детей в норме и патологии [34]. В результате исследований был подтвержден тот факт, что характер питания (вскармливания) существенно влияет на формирование микрофлоры кишечника у детей грудного возраста [21, 84].

Сравнительное изучение усвоения лактозы и белка в составе женского молока по сравнению с этими же компонентами молочных питательных смесей у детей с *apusaeter naturalis* свидетельствует о наличии «физиологической малабсорбции» лактозы и более раннем всасывании аминокислот женского молока. Это служит благоприятным условием для развития нормальной кишечной микрофлоры и препятствует росту гнилостных микроорганизмов.

Изучение качественного и количественного состава микрофлоры различных отделов желудочно-кишечного тракта позволяет судить о степени резистентности детского организма к неблагоприятным факторам. Кроме того, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что характер микрофлоры может служить важным критерием в диагностике различных и прежде всего инфекционно-воспалительных заболеваний. Так, Фергего с соавт. (1979) при бактериологическом исследовании желудочного сока 156 новорожденных детей с высоким риском инфекционной патологии в 33% случаев выявили различные микроорганизмы, причем наибольшая частота положительных результатов (64%) обнаружена у детей, перенесших асфиксию. У 38,5% новорожденных высеив бактерий из желудочного сока сочетался с инфекцией мочевых путей. На этом примере видно, что сочетание асфиксии с инфицированием ребенка является наиболее неблагоприятным как в отношении заболеваемости, так и в отношении прогноза.

В результате наших многолетних совместных исследо-

ваний с сотрудниками лаборатории по изучению бифидобактерий Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского установлены значительные нарушения микробного биоценоза кишечника у новорожденных и недоношенных детей, страдающих тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями. При обследовании 209 детей наиболее неблагоприятные показатели были выявлены у больных сепсисом, пневмонией, а также у детей с нарушениями характера и частоты стула. Изменения бифидофлоры были обнаружены у 89,3% детей с нарушениями функции желудочно-кишечного тракта, причем в подавляющем большинстве случаев (80%) у этих детей высевались различные условно патогенные микроорганизмы. Степень изменения бифидофлоры коррелировала со степенью выраженности кишечного синдрома. У 89,7% детей с патологическими примесями в стуле (слизь, зелень) нарушение анаэробного компонента биоценоза характеризовалось в большинстве случаев отсутствием бифидобактерий. Наиболее выраженные изменения бифидофлоры были отмечены нами при язвенно-некротическом энтероколите у больных сепсисом недоношенных детей: у 10 из них бифидобактерии не определялись, у 3 был выявлен их выраженный дефицит. Кроме того, у них имели место ассоциации микробов рода протей, лактозонегативных эшерихий и гемолизирующих форм бактерий.

Таким образом, инфекционно-воспалительные заболевания у недоношенных детей весьма часто сопровождаются изменением нормального биоценоза кишечника. Неблагоприятное течение беременности и родов, гипоксические состояния оказывают отрицательное влияние на формирование микроэкологии кишечника у детей, родившихся раньше срока. При диспепсических нарушениях, как правило, выявляется изменение микробиологических показателей, прежде всего анаэробного компонента биоценоза (бифидофлора). Резкие изменения микробного биоценоза при язвенно-некротическом энтероколите позволяют рассматривать дисбактериоз кишечника в качестве одного из важных звеньев патогенеза этого тяжелого заболевания.

Однако патогенез язвенно-некротического энтероколита новорожденных не укладывается в рамки только бактериологических нарушений. Согласно современным представлениям в механизме развития заболевания имеет значение и дефицит синтеза секреторных иммуноглобулинов, и циркуляторные нарушения, и морфофункциональные особенности слизистой кишечника в этом возрастном

периоде, и изменения ферментативных процессов, развивающиеся при сепсисе и его осложнениях [22].

У обследованных нами недоношенных детей, больных сепсисом, также часто наблюдалась выраженная степень дисбактериоза. По мере выздоровления показатели кишечного биоценоза улучшались очень медленно; полной его нормализации не наступало даже при клиническом выздоровлении. Стойкий сочетанный кишечный дисбактериоз у недоношенных детей, больных сепсисом, возникал на фоне позднего появления собственной продукции секреторных иммуноглобулинов в пищеварительном канале [10]. У этих детей обнаружены не только позднее формирование системы локального иммунитета, но и более низкие показатели содержания иммунных белков в копрофильтратах. Сниженная иммунологическая защита слизистой желудочно-кишечного тракта сочеталась с угнетением активности кишечных ферментов (энтерокиназы и щелочной фосфатазы), которая в период реконвалесценции восстанавливалась довольно медленно.

На основании изложенных материалов можно прийти к выводу, что различные неблагоприятные факторы, действующие в перинатальном периоде, и в первую очередь вероятность внутриутробного и постнатального инфицирования и перинатальная гипоксия оказывают существенное влияние на состояние системы пищеварения в целом и различных ее отделов. Результатом этих негативных воздействий является состояние дисбактериоза и дисферментоза, степень выраженности и стойкость которых зависит от тяжести заболевания и усугубляется сочетанием у одного ребенка различных нозологических форм на фоне физиологической незрелости. Сочетание церебральных гипоксических нарушений с инфекционно-воспалительными заболеваниями у недоношенных детей вызывает максимальное снижение ферментативной активности всего желудочно-кишечного тракта, местной специфической и неспецифической защиты, развитие декомпенсированного сочетанного дисбактериоза и выраженные метаболические нарушения.

ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Г. В. Яцук, С. Г. Грибакин, В. Гейне, Х. Плат

Главным принципом при назначении питания детям с перинатальными нарушениями является обеспечение потребностей в основных пищевых веществах и энергии

путем применения адекватных продуктов питания и методов кормления с учетом возможностей ребенка в отношении усвоения пищевых веществ. Наиболее распространенными патологическими состояниями, которые связаны с перинатальными нарушениями, являются недоношенность, последствия перенесенной гипоксии, а также инфекционно-воспалительные заболевания плода и новорожденного.

Организация вскармливания недоношенных детей построена в основном на тех же принципах, по которым осуществляется вскармливание здоровых доношенных новорожденных, но имеет ряд отличительных черт, обусловленных своеобразием обменных процессов, незрелостью ряда органов и систем, иными темпами роста и физического развития. Кроме того, следует отметить, что при решении вопросов, связанных с назначением питания недоношенным детям, учитываются масса тела при рождении, выраженность сосательного и глотательного рефлексов, наличие ряда патологических состояний, и прежде всего синдрома дыхательных расстройств (СДР).

Потребности недоношенных детей в основных пищевых веществах и энергии определяются их высокими затратами энергии на рост и весьма ограниченными собственными ресурсами (запасы гликогена, жира). Это обуславливает необходимость постоянного и полноценного обеспечения недоношенных детей нужными питательными веществами, а также служит важным аргументом в пользу раннего начала кормления преждевременно родившихся детей [189].

Вопрос о первом кормлении недоношенного ребенка решается в соответствии с его клиническим состоянием в первые часы после рождения. Важно отметить, что позднее первое кормление увеличивает первоначальную потерю массы тела, приводит к напряжению механизмов регуляции водно-электролитного обмена, к ацидозу, сопровождается более значительным повышением уровня билирубина в сыворотке крови. В связи с этим недоношенным детям, родившимся в относительно удовлетворительном состоянии (оценка по шкале Апгар 7—8 баллов и выше), целесообразно назначать первое кормление не позднее, чем через 6—8 ч после рождения. Важное значение имеет также создание оптимальных условий выхаживания, способствующих уменьшению потерь жидкости и энерготрат, в особенности для глубоконедоношенных детей. Созданию таких условий способствует помещение

детей в кувезы, где поддерживается температура 33—34 °С и влажность 60—70%.

Практика показывает, что среди недоношенных можно выделить по меньшей мере три группы детей, к которым должен осуществляться различный подход: 1) дети, родившиеся с массой тела более 2000 г и не имеющие дыхательных нарушений и других заболеваний; 2) дети с массой тела 1500—2000 г при рождении без признаков СДР и с выраженным сосательным рефлексом; 3) дети с массой тела менее 1500 г при рождении, а также дети с СДР или другими заболеваниями или со сниженным сосательным рефлексом.

Если при уходе за детьми 1-й группы никаких особых трудностей обычно не возникает и им назначается 7-разовое кормление женским молоком из бутылочки, то детям с массой тела от 1500 до 2000 г в первые 4—6 ч дают 5—10 мл 10% раствора глюкозы, и если ребенок усваивает это количество жидкости, последующие одно—два кормления состоят из 5—15 мл 10% раствора глюкозы, а затем переходят на кормление грудным молоком из соски. Количество молока рассчитывается по калорийному принципу, причем в первые 3 дня недоношенный ребенок должен получать 30—40 ккал/кг в сутки, к 7—8-му дню 70—80 ккал/кг, к 10—14-му дню 100—120 ккал/кг и в последующем 135—140 ккал/кг. Начиная с двухмесячного возраста расчет питания по калорийности проводится с учетом массы тела при рождении. Детям, имевшим массу более 1500 г, калорийность снижается до 130—135 ккал/кг, тогда как у детей, родившихся с массой 1000—1300 г, калорийность должна составлять до трехмесячного возраста 140 ккал/кг, а в возрасте 4—5 мес — 130 ккал/кг.

Наибольшие трудности возникают при назначении и осуществлении питания в первые дни жизни глубоко недоношенных детей (масса тела менее 1500 г, гестационный возраст до 32 нед), а также при развитии СДР, при гипоксически-травматических поражениях центральной нервной системы, отсутствии сосательного рефлекса и некоторых других заболеваниях периода новорожденности. Энтеральное питание таких детей осуществляется через назогастральный зонд, однако нередко возникает необходимость в назначении им дополнительного парентерального питания [45]. В первые сутки с помощью парентерального введения обеспечивается объем жидкости около 60 мл/кг; в последующем количество жидкости увеличивается на 10—20 мл ежедневно до достижения объема

120 мл/кг в сутки. По мере расширения объема энтерального питания, которое при наличии вышеуказанных состояний начинают на 2—3-й день жизни, количество вводимых парентерально растворов постепенно сокращается.

При кормлении через желудочный зонд молоко дозируют и вводят с помощью стерильного шприца. Хорошие результаты при небольшом числе осложнений дает постоянная инфузия питательных веществ через желудочный зонд с помощью инфузионного насоса. В последние годы нашел применение метод инфузионного питания посредством введения питательных смесей в двенадцатиперстную кишку, предложенный Rhea и Kilby [152]. Однако в ряде публикаций сообщают об осложнениях при длительном использовании этого метода кормления, связанных с трофическими расстройствами стенки двенадцатиперстной кишки под влиянием капсулы, расположенной на конце зонда. В связи с этим рекомендуется оснащенные капсулами зонды заменить зондами из мягкого поливинилхлорида.

По мере активизации сосательного рефлекса при наличии нормального глотания следует начинать кормить ребенка через соску в целях стимуляции акта сосания. Для предупреждения вторичной асфиксии можно рекомендовать ингаляции увлажненным кислородом до и после кормления.

Вопрос о прикладывании недоношенного ребенка к груди решается индивидуально при наличии активного сосательного рефлекса и хорошего клинического состояния ребенка. Детей с массой тела более 2000—2200 г прикладывают к груди, назначая сначала одно — два кормления грудью в сутки, а остальные — из соски. Контроль за количеством высосанного молока осуществляют посредством систематического взвешивания ребенка перед кормлением и по его окончании; если ребенок недосасывает из груди, его докармливают сцеженным молоком из соски.

В настоящее время накоплено много данных, свидетельствующих в пользу кормления недоношенных детей женским молоком. Несмотря на то что грудное молоко не отвечает всецело особенностям пищеварительного аппарата преждевременно родившихся детей, оно тем не менее обеспечивает их адекватное развитие и по своим биологическим свойствам стоит выше известных в настоящее время молочных питательных смесей [57, 72]. Среди наиболее важных положительных моментов, которые связаны с

кормлением недоношенных детей женским молоком, надо отметить благоприятное состояние белкового и аминокислотного обмена [149], отсутствие повышенной нагрузки на почечные механизмы поддержания гомеостаза, а также наличие в женском молоке целого ряда иммунологически активных факторов [15, 25, 89]. Важно также подчеркнуть, что состав молока у женщины после преждевременных родов заметно отличается от такового после срочных родов [43, 160]. В нем содержится больше белка и меньше лактозы, практически при том же жировом составе молока. Можно полагать, что такой состав молока более полно отвечает потребностям недоношенного ребенка в пищевых веществах. Предлагается использовать эти данные при разработке рецептуры специальных питательных смесей для недоношенных детей.

Защитное действие женского молока в значительной степени связано с высокой концентрацией в нем секреторного иммуноглобулина А [9]. В результате серии исследований, проведенных нами у здоровых доношенных новорожденных детей и у группы недоношенных детей, была установлена довольно высокая степень стабильности иммуноглобулинов класса А при их значительном содержании в материнском молоке как на первой неделе лактации, так и в более поздние сроки [15]. В отличие от иммуноглобулинов других классов, присутствующих в женском молоке (IgG и IgM), IgA сохраняли стабильность структуры и биологическую активность на протяжении всего желудочно-кишечного тракта ребенка, выделяясь в неизменном виде. Их концентрация в копрофильтратах в конце первой недели жизни превышала 2 г/л ($2,017 \pm \pm 0,46$ г/л), а на втором месяце жизни составляла $0,935 \pm \pm 0,22$ г/л, в то время как у детей, не получавших материнского молока, самостоятельная продукция иммуноглобулинов плазматическими клетками слизистой кишечника начиналась только к концу 3-й—началу 4-й недели жизни. Полученные результаты свидетельствуют о том, что иммунобиологические взаимоотношения между матерью и ребенком не прекращаются после рождения, а продолжают в период грудного вскармливания и сводятся главным образом к обеспечению местной пассивной иммунологической защиты слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта.

В связи с этим приобретает важное значение вопрос о наиболее удобных и эффективных методах хранения грудного молока. Существуют разные подходы к решению это-

го вопроса. Однако следует подчеркнуть, что температурная обработка, хотя и обеспечивает снижение содержания микроорганизмов в молоке, в то же время приводит к резкому падению содержания иммунологически активных компонентов, являющихся термолабильными [15]. В настоящее время большинство авторов придерживаются того мнения, что при соблюдении правил сцеживания женское молоко не нуждается в дополнительной температурной обработке и может продолжительное время храниться в замороженном состоянии после предварительного контроля на наличие патогенных микроорганизмов [49].

Особенно большого внимания заслуживают исследования, результаты которых свидетельствуют о защитной роли молока в отношении одного из наиболее тяжелых заболеваний периода новорожденности — язвенно-некротического энтероколита новорожденных [166]. Эти данные подтверждаются клиническими наблюдениями о том, что применение нативного женского молока в значительной мере способствует снижению частоты язвенно-некротического энтероколита в клиниках, где таким методом осуществляется вскармливание детей с наибольшей вероятностью риска развития заболевания, а именно глубоко недоношенных детей, подвергавшихся воздействию гипоксии в перинатальном периоде.

Значительный интерес и определенную сложность в отношении окончательных рекомендаций представляет вопрос о потребности недоношенных детей в белке. Эта проблема служит предметом одной из наиболее острых дискуссий среди педиатров. Однако попытки обоснования высокобелковых рационов для недоношенных детей оказались неудачными, так как применение чрезмерно высоких уровней белка — от 6 до 9 г/кг в сутки сопровождалось повышением температуры, значительным нарастанием содержания азота мочевины в крови, появлением отеков, поздним метаболическим ацидозом и повышенной заболеваемостью [166]. Интересно отметить, что при этом темпы нарастания массы тела не превышали таковых при умеренном содержании белка в рационе. Повышение уровня свободных аминокислот в плазме крови у недоношенных детей, получавших смеси с повышенным содержанием белка, свидетельствует о неспособности незрелых ферментативных систем к их метаболическим превращениям. В таких случаях нередко обнаруживаются более высокие уровни тирозина и фенилаланина, что может быть обусловлено поздним созреванием р-гидроксифенилпируватоксидазы,

С высоким содержанием белка в рационе могут быть связаны высокие уровни пролина и метионина.

На основании анализа большого числа исследований Sox и Filer (1969) указывают на то, что при адекватном обеспечении калорийных потребностей большинство недоношенных детей нормально растут и развиваются при содержании белка в рационе от 2,25 до 4,0 г/кг в сутки. Сходные рекомендации на основании изучения белкового баланса у недоношенных детей приводит Б. С. Саршаева [44]. Вместе с тем не вызывает сомнения тот факт, что в дальнейших исследованиях, посвященных этой важной проблеме, следует принимать во внимание не только количественную, но и качественную сторону белкового обмена, от которой в определенной мере зависит оптимальное количественное содержание белка в рационе.

Следует, однако, отметить, что ранний перевод недоношенных детей на искусственное вскармливание питательными смесями в ряде случаев может иметь неблагоприятные отдаленные последствия, такие, как избыточное питание, сахарный диабет, образование антител к коровьему молоку и др. [3, 147]. Поэтому прибегать к смешанному или искусственному вскармливанию недоношенных детей следует, по-видимому, лишь в тех случаях, когда исчерпаны возможности для кормления их грудным молоком.

ХИМИЧЕСКИ ДЕФИНИРОВАННЫЕ ПИТАТЕЛЬНЫЕ СМЕСИ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ

И. Рихтер, В. Гейне, Х. Плат

В настоящей главе изложены сведения о составе, показаниях к использованию и принципах применения химически дефинированных диет у новорожденных и детей грудного возраста.

Несмотря на то что в настоящее время разработаны оптимальные методы инфузионной терапии, проблема обеспечения энергетических потребностей тяжелобольных недоношенных и новорожденных детей не может считаться окончательно решенной. Чтобы обеспечить таких детей достаточно высокими количествами энергии порядка 150—180 ккал на 1 кг массы тела (что соответствует 630—750 кДж/кг), приходится парентерально вводить чрезмерно большие объемы инфузионных растворов; ввиду лабильности водно-электролитного обмена у таких боль-

ных проведение инфузионной терапии может иметь отрицательные последствия.

Возможности парентерального питания с применением внутривенных капельных вливаний в тех случаях, когда пероральное или энтеральное кормление не представляется возможным, в значительной мере ограничены ввиду опасности инфекционных осложнений и технических трудностей, связанных с иммобилизацией больных. В подобных ситуациях химически дефинированное питание служит разумной альтернативой общепринятого парентерального питания.

О п р е д е л е н и е. Химически дефинированное питание новорожденных включает в себя низкомолекулярные компоненты естественных пищевых веществ и содержит аминокислоты, моно- и олигосахариды, эссенциальные жирные кислоты, витамины, минеральные соли и микроэлементы в специально подобранных соотношениях.

Синонимами термина «химически дефинированные питательные смеси» служат понятия «многокомпонентные смеси», «химически дефинированная диета», «синтетическое зондовое питание», «синтетическое сбалансированное питание», «элементарная диета».

С о с т а в. По своему качественному составу смесь аминокислот должна соответствовать биологически полноценному белку, например, белку куриного яйца. Благодаря современным возможностям точного аминокислотного анализа (колоночная хроматография) становится возможным использование в производстве многокомпонентных смесей гидролизатов белка [91, 146], после чего путем дополнительного введения отдельных аминокислот обеспечивается достаточно высокая биологическая ценность продукта.

Количественное содержание аминокислот в составе синтетической диеты должно оставаться на относительно низком уровне во избежание метаболических нарушений.

В качестве источников углеводов и энергии используются прежде всего глюкоза и низкомолекулярные изомеры глюкозы. Для этих целей можно применять также фруктозу, галактозу и «питательный сахар» (50% декстринов и 50% мальтозы). Применявшиеся ранее смеси углеводов — глюкозы, фруктозы, и изомеров глюкозы обладали рядом положительных сторон, поскольку позволяли избежать перегрузки отдельных путей метаболизма; однако осмолярность таких смесей была чрезвычайно высокой. Использование в качестве добавки питательного

сахара позволило в значительной мере снизить осмолярность элементарных диет.

Источники **жира** в составе химически дефицированных диет представлены сравнительно небольшим количеством эссенциальных жирных кислот, необходимым для покрытия минимальных потребностей в них; значение их в энергетическом обмене не играет существенной роли. Такое невысокое содержание жиров в составе элементарных диет является даже желательным, поскольку при многих заболеваниях, служащих показанием к их назначению, наблюдается нарушенная резорбция жира. Кроме того, небольшая концентрация жиров обеспечивает полную растворимость смеси в воде, но, к сожалению, не дает возможности использовать такие преимущества жиров, как высокая энергетическая ценность и низкая осмолярность.

Ввиду отсутствия жиров в составе элементарных диет необходимая калорийность в значительной мере обеспечивается за счет углеводов. Калорийная ценность таких смесей, однако, может находиться только в определенных пределах, которые определяются уровнем осмолярности и объемом жидкости, которую можно ввести в организм в течение дня. В детском возрасте, по нашим данным, максимальная осмолярность порядка 1000 мосмоль/л может не вызывать демпинговой симптоматики (высокая осмолярность питательной смеси приводит к чрезмерной желудочной секреции и сопровождается тошнотой, рвотой), но на практике не следует допускать осмолярности питательной смеси выше 600 мосмоль/л. В отдельных случаях, когда переносимость диеты снижена и имеют место демпинг-симптоматика и осмотический энтерит, этих явлений можно избежать путем постоянной капельной инфузии в течение 24 ч через дуоденальный зонд.

При длительном применении элементарных диет больные должны получать достаточное количество **витаминов**, минеральных веществ, микроэлементов и незаменимых жирных кислот (линолевой и линоленовой). При необходимости дефицит витаминов, минеральных веществ и микроэлементов может быть восполнен парентерально. Поскольку точную потребность в витаминах при длительном питании многокомпонентными смесями определить трудно, в нашей практике успешно используется дополнительное введение натуральных овощных и фруктовых соков. Благоприятное влияние оказывает также докорм нативным женским молоком, содержащим иммунные вещества.

Отсутствие в синтетическом искусственном питании балластных веществ обуславливает почти полную их резорбцию уже в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, что в свою очередь ведет к заметному сокращению количества бактерий в нижних его отделах. Благодаря тому, что по содержанию белкового и углеводного (преимущественно лактозы) компонентов, а также минеральных веществ химически дефинированное питание приближается к материнскому молоку, состояние микробного биоценоза кишечника характеризуется высоким содержанием бифидобактерий и низким количеством гнилостной флоры.

Ниже перечислены вещества, входящие в состав питания, предназначенного для новорожденных и недоношенных детей и приближенного по аминокислотному спектру и содержанию минеральных веществ к материнскому молоку [46].

1. Гидролизат казеина (изготовитель VEB Berlin Chemie, ГДР) с дополнительным введением L-аминокислот в соответствии с аминокислотным спектром женского молока. Достигаемое благодаря этому повышение питательной ценности смеси позволяет снизить концентрацию аминокислот в диете до 1,2 г/100 мл.

2. «Питательный сахар» (50% декстринов и 50% мальтозы), использование которого в качестве источника углеводов позволило снизить осмолярность диеты.

3. Минеральные вещества, содержание которых снижено по сравнению с применявшимися ранее вариантами путем изменения состава минеральных солей.

4. Эссенциальные жирные кислоты для покрытия минимальных потребностей, в которых применяются линолевая и линоленовая кислоты в виде готового препарата (Linosan^R).

5. Витамины, потребность в которых обеспечивается путем перорального назначения поливитаминного препарата (Summavit liquidum^R). В дополнение к нему парентерально вводится фолиевая кислота и витамин В₁₂.

Приготовление. 179,0 г сухой смеси на 1000 мл воды.

1 мл питательной смеси = 1 ккал = 4,185 кДж.

Осмолярность 413 мосмоль/л.

Дозировка: 70—100 мл/кг в сутки достаточно для покрытия основных потребностей организма. Увеличение дозировки до 150—200 мл/кг в сутки позволяет полностью обеспечить энергетические потребности организма.

Методика. Описанное синтетическое сбалансированное питание получали 16 новорожденных с низкой массой тела при рождении (от 570 до 2500 г). Помимо общей физиологической незрелости у этих детей наблюдались синдром дыхательных расстройств и другие отягчающие их состояние заболевания. Решение о назначении многокомпонентного искусственного питания принималось только тогда, когда пероральное обычное питание оказывалось невозможным ввиду тяжелого состояния больных в первые дни жизни, а парентеральная инфузионная терапия не позволяла обеспечить достаточную энергетическую ценность. Питание вводили непрерывно с помощью инфузионного насоса через назоеюнальный зонд. Детям с интубационным искусственным дыханием и положительным постоянным давлением на выдохе дополнительно вводили разгружающий желудочный зонд.

В процессе применения многокомпонентной питательной смеси регистрировались следующие показатели, необходимые для контроля за состоянием больных:

- 1) масса тела, температура тела, частота дыхания;
- 2) содержание глюкозы в крови, кислотно-щелочной баланс, гемограмма, уровень мочевины, осмолярность и электролитный состав сыворотки крови;
- 3) осмолярность желудочного сока и значение рН стула;
- 4) хроматограмма сахара в моче;
- 5) аминокислотный состав сыворотки крови.

Результаты. Применение этого режима питания позволило уже в первые дни жизни обеспечить потребность тяжелобольных новорожденных в калориях в объеме 100 ккал (418,6 кДж) на 1 кг массы тела. Объем питания постепенно увеличивался до достижения оптимального энергетического показателя 150—180 ккал/кг (628—753 кДж/кг) и объема вводимой жидкости в размере 200—250 мл/кг в сутки.

Патологической задержки жидкости в организме не наблюдалось. При введении питательной смеси через дуоденальный зонд склонности к рвоте или развитию демпинговой симптоматики также не отмечалось. Уровень глюкозы в крови составлял от 60 до 120 мг/100 мл; значения ВЕ находились в пределах от $-1,0$ до $-4,0$ ммоль/л. Значение рН стула колебалось в пределах 5—9. В табл. 21 и 22 представлены концентрации свободных аминокислот в сыворотке крови у двух недоношенных детей после 8 и 12 дней применения многокомпонентного искусственного

Таблица 21

Концентрация свободных аминокислот в сыворотке крови у ребенка, получавшего в течение 12 дней химически дефинированную питательную смесь (больной П. Р., родился 17.11.75 г., масса тела 1720 г, гестационный возраст 32 нед; диагноз: недоношенность, отечный синдром, внутриутробное инфицирование)

Аминокислоты*, **	Концентрация, мг/100 мл	Изменения по сравнению со средней нормальной концентрацией в сыворотке крови новорожденных***
Треонин	2,92	
Серин	3,23	↑
Глутамин	7,01	
Пролин	7,88	↑
Глутаминовая кислота	2,94	
Глицин	2,07	
Аланин	6,49	↑
Валин	2,9	(↑)
Метионин	0,47	
Изолейцин	1,15	↑
Лейцин	2,45	↑
Тирозин	0,73	
Фенилаланин	1,19	
Орнитин	2,9	
Гистидин	1,56	
Аргинин	1,78	

* Эссенциальные аминокислоты выделены полужирным шрифтом.

** Цистин по техническим причинам не определялся.

*** (↑) — тенденция к повышению; ↑ — повышение.

Энергетическая ценность питания со смесью аминокислот составила 160 ккал/кг.

питания. Отклонения по сравнению с нормальной средней концентрацией аминокислот в сыворотке крови оказались минимальными. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что состав аминокислотной смеси в значительной мере соответствует потребности организма недоношенных детей.

Азотный обмен. Данные об азотном и аминокислотном обмене до настоящего времени получали с помощью обычных методов исследования: 1) изучения азотного баланса; 2) определения альфа-аминоазота; 3) анализа аминокислот.

Эти методы, однако, не давали конкретного представления о динамике обмена азота в целом.

Таблица 22

Концентрация свободных аминокислот в сыворотке крови у ребенка, получавшего в течение 8 дней химически дефинированную питательную смесь (больной Н., родился 25.2.78 г., масса тела 1110 г, гестационный возраст 29 нед; диагноз: глубокая незрелость)

Аминокислоты*, **	Концентрация, мг/100 мл	Изменения по сравнению со средней нормальной концентрацией в сыворотке крови новорожденных***
Треонин	1,70	
Серин	1,32	
Глутаминовая кислота	1,40	↓
Глицин	0,72	↓
Аланин	1,03	
Валин	1,35	
Изолейцин	0,48	
Лейцин	1,16	
Тирозин	1,21	
Фенилаланин	0,59	(↓)
Лизин	1,80	
Гистидин	0,95	
Аргинин	0,68	
Аспарагиновая кислота	0,24	

* Эссенциальные аминокислоты выделены полужирным шрифтом.

** Метионин, цистин и орнитин не определялись по техническим причинам.

*** (↓) — тенденция к понижению; ↓ — понижение.

Энергетическая ценность питания со смесью аминокислот составила 195 ккал/кг.

С помощью ^{15}N можно проследить путь азота в различных органах и тканях и тем самым получить картину обмена белков [91]. Для целей подобных исследований особенно подходят многокомпонентные питательные смеси, состав которых в зависимости от потребности можно варьировать, включая в них меченные ^{15}N аминокислоты и не вызывая аминокислотного дисбаланса.

Данные о кинетике азотного и белкового метаболизма можно получить на основе пуловых расчетов [145]. Хотя применяемая 3-пуловая модель представляет собой сильное упрощение реального многообразия проявлений азотного обмена, ее использование в практических клинических исследованиях очень удобно.

Описание метода. Четырехмесячному ребенку с тяжелым синдромом малабсорбции по клиническим пока-

Таблица 23

Состав химически дефинированных диет, предназначенных для питания детей первых 4 мес жизни (масса тела до 4 кг)

Компоненты	Содержание, г	Энергетическая ценность	
		ккал	кДж
Гидролизат казеина	8,15	40,6	169,9
Дополнительно вводимые аминокислоты	1,74		
Минеральные вещества	2,11		
Лактоза	52,50	220,5	922,8
Глюкоза	39,80	167,2	699,6
Сахароза	37,50	157,5	659,1
Вода	До 750,0		
Линолевая кислота	2,50	22,5	94,2

заниям было назначено многокомпонентное питание. Состав диеты приведен в табл. 23. Такая диета отвечает дневной потребности грудного ребенка в питании.

В состав питательной смеси входят (на 100 мл) 1,3 г дополнительного аминокислотами гидролизата казеина (что соответствует введению белка в количестве 2,5 г на 1 кг массы тела) и 7 г лактозы (что соответствует содержанию лактозы в материнском молоке); энергетическая ценность смеси составляет 81 ккал (339,4 кДж), а осмолярность — 600 мосмоль/л.

После применения такой химически дефинированной диеты в течение 11 нед было проведено исследование кинетики азота с помощью (^{15}N)-лизина (97,4 атом%). Использование меченых атомов не изменило состава питательной смеси, сохранившего свои качества до, во время и после маркировки. Продолжительность введения смеси с меченой аминокислотой составила 5 дней.

Результаты исследования. По данным наших наблюдений, средняя величина синтеза белков на фоне химически дефинированной диеты составила 10,35 г/кг в сутки, а распада белков — 8,97 г/кг в сутки. Из этого следует, что прирост белка в организме составил 1,38 г/кг в сутки, что соответствует 5,5 г белка в день. В прибавке массы тела грудного ребенка, составляющей около 20 г в сутки, как свидетельствуют данные наших наблюдений, 27% приходится на долю белков.

В табл. 24 перечислены показания для применения химически дефинированных питательных смесей, выде-

Показания к назначению химически дефинированного питания

1. Недоношенность и нарушение неонатальной адаптации у новорожденных
 2. Синдромы нарушения ассимиляции (нарушения пищеварения, малабсорбция)
Экзокринная панкреатическая недостаточность
Целиакия
Постэнтеритический синдром спру
Пищевая аллергия с энтеральными нарушениями
Язвенный колит
Регионарный энтерит Крона
Дистрофия-атрофия неясного генеза (нервная анорексия, церебральные нарушения)
 3. Врожденные дефекты развития
Болезнь Гиршпрунга
Кишечные фистулы
Стеноз кишки
 4. Пред- и послеоперационный период (с целью обеспечения больных достаточно полноценным энергетическим материалом и редукции балластных веществ в толстом кишечнике)
Синдром короткой кишки
 5. Метаболические нарушения
Наследственная патология аминокислотного обмена, требующая составления специальных рецептов
Хроническая почечная недостаточность и декомпенсированная фаза цирроза печени
-

ленные на основе данных литературы и наших собственных наблюдений [91, 146].

ДИНАМИКА СИМПТОМОВ И СИНДРОМОВ ПОСЛЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

Ю. Кюльц

Проблемы пренатальных, интранатальных и ранних постнатальных нарушений нервной системы в настоящее время находятся в центре внимания как акушеров, так и педиатров, особенно неонатологов и детских психоневрологов. В деле борьбы за снижение смертности среди грудных детей, особенно в промышленно развитых странах, были достигнуты значительные успехи: в настоящее время ранняя детская смертность в ряде государств северной Европы снизилась до 8 на тысячу, а в ГДР она составляет 13 на тысячу живорожденных.

Дальнейшее снижение смертности среди детей грудного возраста, в особенности в первые месяцы жизни, требует немалых усилий и прежде всего снижение смертности среди недоношенных новорожденных детей, которые в настоящее время в ГДР составляют 7% от всех новорожденных. При этом решающую роль играют своевременное распознавание, точная диагностика и правильное лечение при сердечно-сосудистых и дыхательных нарушениях в периоде новорожденности, что можно обеспечить путем осуществления специального ухода за новорожденными, родившимися в результате беременности и родов при наличии факторов риска. Многочисленные факторы, являющиеся с акушерской и педиатрической точки зрения факторами риска, описаны в главе 7.

При оценке состояния новорожденных оказалась очень полезной схема Вирджинии Апгар, разработанная ею в 1953 г. В ГДР оценка производится на 1-й, 5-й и 10-й минуте после рождения; для определения жизнеспособности ребенка наиболее важной является положительная динамика оценок по шкале Апгар в первые 10 мин. Через 5 мин после рождения оценка должна быть минимум 8 баллов. Ребенка, который в непосредственной фазе адаптации не достигает необходимой степени жизненной силы, следует рассматривать как новорожденного с фактором риска; такие дети особенно подвержены опасности возникновения гипоксических нарушений (табл. 25).

Таблица 25

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар

Клинические показатели	Оценка в баллах		
	0	1	2
Частота сердечных сокращений	Очень низкая	Менее 100/мин	Более 100/мин
Дыхание	Слабое	Нерегулярное медленное	Стопущее
Мышечный тонус	Вялый	Ослаблен, согнутые конечности	Активные движения
Реакция на раздражение	Слабая	Гримасничанье	Сильный крик протеста, чиханье
Цвет кожи	Бледный, синюшный	Тело розовое, цианоз конечностей	Розовый

Таблица 26

Схема Сильвермана

Регистрируемые параметры	Оценка в баллах степени тяжести		
	0	1	2
Дыхательные движения грудной клетки и живота	Синхронные	Движения грудной клетки менее выражены, чем движения живота	Несинхронные, встречные качающиеся движения
Движения крыльев носа	Почти невидимы	Видимы	Ясно выражены
Интеркостальные и эпигастральные втяжения	Почти невидимы	Видимы	Ясно выражены
Устойчивость подбородка	Отсутствие движения	Опускание при открытом рте	Рот открывается
Стой на выдохе	Практически не слышен	Аускультируется	Отчетливо слышен

Среди других методов оценки дыхательной адаптации следует упомянуть шкалу Сильвермана (табл. 26), а также измерение парциального давления кислорода или чрезкожное определение напряжения кислорода.

Таким образом, в центре внимания неонатологов должны находиться своевременное распознавание сердечно-

сосудистых и дыхательных нарушений и оказание быстрого терапевтического воздействия. Доказано, что в течение 3—4 мин эти нарушения приводят к истощению кислородных резервов и одновременному довольно быстрому падению значения рН и увеличению рСО₂. Снижение рО₂ до 1,3 кПа или уменьшение насыщения кислородом до 16% ведет к тяжелейшим повреждениям нервных клеток, в результате чего уже спустя 5 мин может наступить необратимое повреждение мозга. Время оживления не должно превышать 8—10 мин.

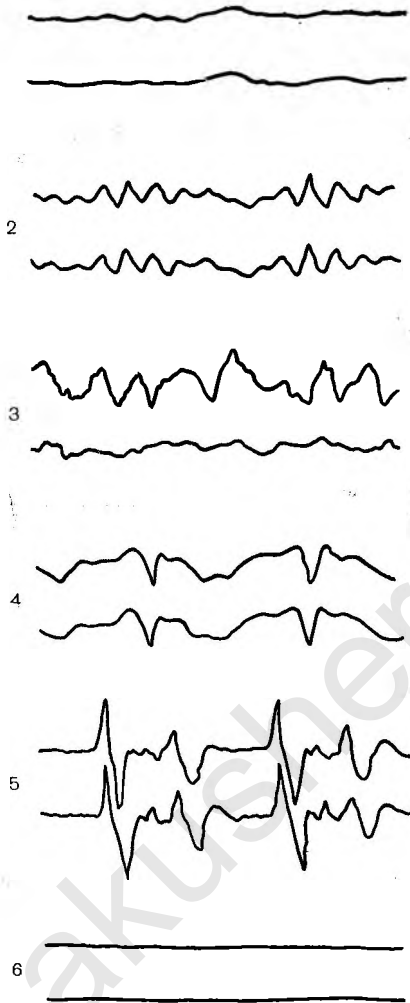
Респираторный дистресс-синдром — наиболее серьезное заболевание, при котором возникают гипоксические состояния и вторичные явления. Незрелость и внутриутробная гипоксия играют особенно важную роль в возникновении этих явлений.

Клинически отмечаются признаки недостаточной оксигенации — одышка, цианоз и ацидоз. Рентгенологически выявляется типичный ретикулогранулярный рисунок. Быстрое терапевтическое воздействие имеет решающее значение для дальнейшего прогноза у таких детей (в частности, обеспечение проходимости дыхательных путей, обеспечение вентиляции, коррекция ацидоза, искусственное дыхание, дыхание с постоянным положительным давлением на выдохе). Формирующийся порочный круг: синдром одышки — гипоксия — ацидоз — перипатальное кровотечение, усиливающиеся особенно после затяжной гипоксии с последующим возникновением и усугублением нарушений капиллярной микроциркуляции и повреждением стенок сосудов и околососудистой ткани — все это решающим образом определяет дальнейшую судьбу новорожденных с факторами риска.

Электроэнцефалографическое исследование является одним из наиболее эффективных методов обследования недоношенных новорожденных детей для распознавания гипоксических или иных нарушений функции мозга. В современной практике хорошо оправдало себя разделение патологических кривых потенциалов мозга на 6 типов, что имеет и немаловажное прогностическое значение. Для получения надежных результатов исследования, разумеется, необходимо проведение дополнительного длительного полиграфического исследования.

Принято выделять следующие типы ЭЭГ у новорожденных (рис. 40):

- 1) недифференцированная ЭЭГ;
- 2) ЭЭГ с неправильным ритмом;



40.

Типы ЭЭГ у новорожденных детей.

1 — недифференцированная ЭЭГ; 2 — ЭЭГ с неправильным ритмом; 3 — односторонне дифференцированная ЭЭГ; 4 — серии судорожных потенциалов; 5 — ЭЭГ с регистрацией выраженных регулярных пароксизмов; 6 — нулевые линии ЭЭГ.

- 3) односторонне дифференцированная ЭЭГ;
- 4) серии судорожных потенциалов;
- 5) ЭЭГ с регистрацией выраженных регулярных пароксизмов;
- 6) нулевые линии ЭЭГ.

Три последние варианта следует рассматривать как особенно неблагоприятные в отношении прогноза.

Сопоставление динамики клинического состояния ребенка, перенесшего перинатальную гипоксию, с динамиче-

скими показателями ЭЭГ является надежным критерием прогноза в отношении последующих неврологических нарушений.

В перинатальном периоде в головном мозге происходит ряд сложных процессов созревания и дифференцировки. По мере развития мозга становятся заметными последствия перенесенной гипоксии, зависящие от момента возникновения, продолжительности и объема его повреждений. По своему характеру гипоксически-ишемические повреждения мозга в перинатальном периоде существенно отличается от гипоксически-ишемических поражений мозга у взрослых, что находит подтверждение и в исследованиях на животных.

Более высокая резистентность мозга новорожденного к гипоксии по сравнению с мозгом взрослого человека достоверно доказана и объясняется, вероятно, уменьшением потребления энергии мозгом в условиях гипоксии. Но сами резервы энергии невелики, и таким образом недостаток кислорода может привести к заметным неврологическим нарушениям, наиболее тяжелыми из которых являются детский церебральный паралич различных типов и степеней тяжести, нарушения умственного развития, а также нарушения поведения и развитие церебральных судорожных приступов.

Интранатальные энцефалопатии часто проявляются в сочетании с другими пренатальными и постнатальными нарушениями; это прежде всего относится к недоношенным детям и детям, родившимся с пороками развития. Кровоизлияния различной локализации и распространенности часто развиваются на почве гипоксии, а не только на основе механических повреждений, связанных с родовой травмой.

Патологоанатомическая картина гипоксических изменений, особенно в быстроразвивающихся участках мозга (бледный шар, гипоталамус, субталамическое ядро, таламус, ядра ствола мозга, мозжечок, височная доля мозга) в большинстве случаев выражается в застое в венозных капиллярах и венах вплоть до разрыва сосудов с петехиальными внутримозговыми или внутрижелудочковыми кровоизлияниями или кровотечениями.

При описании динамики симптомов и синдромов, развивающихся в результате перинатальной гипоксии, следует учитывать также наиболее часто встречающиеся кровоизлияния (множественные мелкие кровоизлияния, эпидуральная гематома, кровоизлияния в сетчатку, в подобо-

почечные пространства, кровоизлияния, затрагивающие преимущественно затылочные доли мозга и мозжечок). При этом бывает чрезвычайно трудно решить, что же является истинной причиной кровоизлияния — гипоксия, травма или их комбинация. Нельзя также упускать из вида, что билирубиновая энцефалопатия при гипербилирубинемиях, обусловленных самыми различными причинами, усугубляется гипоксией, и это приводит к усилению симптоматики как в острой, так и в более поздней фазе (поздние симптомы).

Особое значение в этом комплексе вопросов приобретает проблема гидроцефалии. При рассмотрении динамики симптомов и синдромов после перинатальной гипоксии необходимо принимать во внимание общие закономерности развития ребенка. Рьерег уже в 1956 г. указывал на различного рода плюрисегментарные реакции у плода, проводя сравнение с унисегментарными реакциями в постнатальной жизни.

Гипотонический синдром раннего детства является объектом для изучения измененных соотношений между нормотонией, гипертонией и гипотонией. Сопротивление пассивным движениям у детей с гипотонией в противоположность детям с гипертонией снижено, а подвижность суставов повышена. В раннем детстве наряду с повышенным тонусом мускулатуры именно гипотония может явиться характерным признаком поражения центральной нервной системы. Гипотоническую форму детского церебрального паралича (см. также главу VII) обычно можно диагностировать, начиная с 6-го месяца; в этом случае в противоположность спинальным атониям сухожильные рефлексы нормальные или даже повышенные. Противоречивы данные в отношении тонуса поражения мозга при гипотонии; данные о причинах и распространенности гипотонии также очень разпоречивы. Важно прежде всего не место поражения мозга, а его течение на определенном этапе развития. Возможны переходы гипотонического синдрома в дискинетический синдром, в синдром поражения мозжечка, иногда даже в спастический синдром. Умственная отсталость в целом у таких детей выражена сильнее, чем при спастических формах детского церебрального паралича.

Аспекты детского церебрального паралича как ведущего симптома и синдрома после перинатальной гипоксии подробно рассматриваются в главе VII. При оценке симптомов и синдромов после перинатальной гипоксии наряду

С этим трудно диагностируемым синдромом приобретает возрастающее значение синдром минимальной церебральной дисфункции.

В свою очередь, явления спастического церебрального паралича служат хорошим объектом для изучения развивающихся неврологических динамических процессов. Непосредственно после рождения новорожденный может вначале ничем не выделяться. Часто уже имеющаяся, обращающая на себя внимание мышечная гипотония истолковывается неправильно. Однако тщательное неврологическое обследование грудного ребенка уже на этом этапе позволяет обнаружить неправильное развитие, например отсутствие опорной реакции, отсутствие рефлекса ползания, заметно оживленные рефлексy автоматизма. С постепенно нарастающим, иногда местно усиленным мышечным тонусом постепенно выявляются и другие неврологические особенности (персистенция примитивных рефлексов, устаночных рефлексов и др.). Наконец, в клинической картине появляется спазм одной или нескольких конечностей, причем нижние конечности, как правило, поражаются чаще, чем верхние.

При рассмотрении динамики симптомов и синдромов после перинатальной гипоксии, как уже упоминалось выше, еще одним важным показателем являются приступы церебральных судорог. Церебральные судорожные приступы возникают исключительно на почве гипоксического повреждения головного мозга в пренатальном или перинатальном периоде и могут проявляться после латентного периода различной продолжительности и иметь разную степень выраженности.

Здесь следует обратить особое внимание на динамические компоненты развития эпилептического синдрома. При развитии как первично генерализованных форм эпилепсии, так и парциальной эпилепсии важную роль играют критические периоды.

В качестве основного примера следует назвать молниеносно-кивательные судороги и салаамовы судороги (синдром Уэста). Другим примером этой динамики является превращение этого типа приступов из незрелой формы в зрелую, часто начинающуюся с аморфных судорог новорожденных и переходящую в приступы типа *grand mal* или фокального типа, с переходом в акинетические приступы или возникновением приступов *petit mal* преимущественно после 6-го года жизни с выявлением в определенный момент типичных биоэлектрических признаков.

Постановка диагноза в отношении развития интеллекта и его нарушений в раннем возрасте является чрезвычайно ответственным решением, которое педиатр имеет право принимать только совместно с опытным детским психоневрологом и психологом. Основой для диагностики уровня интеллектуального развития является точный анамнез развития с учетом важнейших психологических аспектов. Необходимо учитывать функциональную способность всех органов чувств, ясность сознания, а также степень некоторых комплексных способностей (восприятие, различение, способность к отвлеченному мышлению, обобщение, упрощение, память, процессы мышления). Затем следует принимать во внимание возможные так называемые инструментальные нарушения (афазия, апраксия, диспраксия, агнозия), а также возможные нарушения речевого развития. Это перечисление уже показывает, что с оценкой динамики симптомов или синдромов нарушений умственного развития необходимо подождать, пока ребенок достигнет определенного минимального возраста, и что чрезвычайно трудно поставить точный диагноз до 3-летнего возраста. При проведении так называемых тестов для определения степени интеллектуального развития или тестов для определения умственного развития, о которых упоминается в главе VII, соответствующий возраст у детей играет решающую роль для получения окончательных выводов, в то время как у взрослых значение определенного возраста явно отходит на задний план. В ГДР наиболее часто используются следующие методики: тест Бюлера—Хетцера для определения степени умственного развития; тест Биле — Крамера; тест Биле — Симона; тест Гамбурга—Векслера; Ростокский тест Вагнера и Эггера для определения степени умственного развития детей раннего возраста и др.

Вычисляемый «показатель интеллекта» или «показатель развития» не является постоянной величиной. С увеличением возраста он может обнаруживать тенденцию к развитию в отрицательном или положительном направлении; таким образом, лишь тщательное и длительное обследование позволяет сделать точный вывод в отношении прогноза.

Согласно утверждению Golnitz (1981), симптомы и синдромы нарушения поведения и адаптации эпизодически могут иметь место у каждого ребенка в определенные периоды развития и нуждаются в коррекции лишь в том случае, когда приобретают особую выраженность и про-

должительность, существуют дольше типичной для них фазы развития и вызывают беспокойство у окружающих, а также затрудняют введение ребенка в определенную окружающую среду, например, в школьный коллектив. При этом вполне возможно, что подобные необычные явления развиваются на почве перинатального гипоксического повреждения головного мозга. Это относится как к безобидным явлениям (сосание большого пальца руки, онихофагия, трихотилломания, подергивания конечностей, головы), так и к более серьезным нарушениям (расстройство сна, ночные страхи, недержание мочи, убегание, воровство и т. д.).

akusher-lib.ru

ГЛАВА VI
РОСТ И РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ
С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С МАЛОЙ
МАССОЙ ТЕЛА

*Г. Эггерс, Е. П. Бомбардинова,
К.-Д. Вагнер, Е. Буль, М. Виггер*

В настоящее время проводится много исследований, посвященных влиянию неблагоприятных биологических и социальных факторов — так называемых факторов риска — на развитие детей. Одним из таких факторов риска является преждевременное рождение ребенка. Помимо самой недоношенности и незрелости, ранний онтогенез недоношенных протекает, как правило, в условиях, осложненных многими вредными факторами, приводящими к недоношенности (патология материнского организма, токсикозы беременности, аномалии течения родов, внутриутробная и интранатальная гипоксия и т. п.). Проблема прогноза отдаленного развития недоношенных детей в последние годы стала особенно актуальной в связи с разработкой эффективных методов выхаживания этих детей.

Вследствие значительных различий в контингентах обследованных детей и методиках их обследования сведения об особенностях нервно-психического развития недоношенных детей противоречивы. Одни исследователи расценивают прогноз отдаленного развития этих детей как в целом благоприятный [Л. З. Кулькина, 1967], другие, напротив, приводят данные о высокой частоте (до 60—70%) отклонений от нормального развития.

Большинство исследователей считают, что будущее развитие недоношенного ребенка зависит не столько от самого факта недоношенности и от ее степени, сколько от сопутствующих преждевременному рождению неблагоприятных факторов и прежде всего от патологии беременности и родов.

Различные заболевания матери, токсикозы беременности, состояния угрожающего выкидыша приводят к хронической внутриутробной гипоксии, которая часто сочетается с острой интра- и постнатальной гипоксией. Гипок-

сия, по мнению большинства исследователей, является одним из самых значимых факторов в происхождении нервно-психических нарушений у недоношенных детей. Высокая частота гипоксии и родовых травм у глубоко недоношенных детей обуславливает зависимость частоты нервно-психической патологии от массы тела при рождении.

Огромное значение для последующего развития недоношенных детей имеют факторы постнатальной жизни — микросоциальная среда, воспитательные воздействия, заболеваемость в первые годы жизни. По данным О. К. Николаева (1972), неблагоприятная микросоциальная среда (конфликты в семье, «неполная семья»), служит фактором, «выявляющим» латентную органическую недостаточность первой системы у недоношенных детей.

Для оценки прогноза развития новорожденных с малой массой при рождении было проведено три цикла исследований.

1. Первая группа включала детей с массой при рождении менее 2500 г, из них 48 недоношенных детей без признаков гипотрофии и 45 детей в состоянии гипотрофии. Для сравнения обследовано 42 ребенка, родившихся в срок со средней массой тела 3440 г.

2. Вторая группа включала 116 детей, имевших при рождении массу от 800 до 1500 г и наблюдавшихся от 1 года до 22 лет.

3. Третья группа включала 183 недоношенных ребенка с массой при рождении от 900 до 2500 г для изучения влияний биосоциальных факторов риска на динамику развития в раннем детском возрасте.

Первая и вторая группы детей использовались для сравнения особенностей развития недоношенных детей и доношенных с внутриутробной гипотрофией (табл. 27). Особенно интересным представляется прогноз развития детей с внутриутробной гипотрофией (small for date infants, недостаточное питание и т. п.), так как данные литературы по этому вопросу противоречивы. В настоящее время многие исследователи занимаются изучением развития таких детей, в особенности после того, как Winick в 1971 г. отметил при недостаточном внутриутробном питании необратимое поражение и сокращение числа ганглиозных клеток мозга.

Первые результаты исследования детей с внутриутробной гипотрофией показали, что они развиваются хуже, чем истинно недоношенные дети. Однако было отмечено, что

Т а б л и ц а 27

Классификация новорожденных
(по рекомендациям ВОЗ и Общества по перинатальной медицине ГДР)

Срок беременности, нед	Перцентили		
	<5	>5<95	>95
<37 Недоношенные	Недоношенные дети с гипотрофией	Недоношенные дети нормальной упитанности	Недоношенные дети с большой массой тела при рождении
≥37<42 Доношенные	Доношенные новорожденные с гипотрофией	Новорожденные нормальной упитанности	Доношенные новорожденные с большой массой тела при рождении
≥42 Переношенные	Переношенные новорожденные с гипотрофией	Переношенные новорожденные нормальной упитанности	Переношенные новорожденные с большой массой тела при рождении

Примечание. Дети с гипотрофией (low-birth-weight-infant) — это дети с массой тела при рождении меньше 2500 г.

при хороших условиях ухода и воспитания дети, родившиеся с проявлениями гипотрофии, компенсируют отставание в развитии. Balson и Henderson [73] пришли к выводу, что тяжелая клиническая форма гипотрофии, если она не связана с острой гипоксией, не обязательно оказывает отрицательное влияние на дальнейшее развитие.

Первая группа. Результаты наших исследований подробно изложены в ряде публикаций [66], поэтому здесь они приводятся в краткой обобщенной форме. Рядом авторов показано, что группа новорожденных с гипотрофией очень разнородна по составу, поэтому и прогноз их развития должен быть дифференцированным. У некоторых детей с гипотрофией, родившихся после 38-й недели беременности, выявленные низкие интеллектуальные способности нельзя было объяснить фактором «незрелости». Возможно, у таких детей имело место влияние недостаточного внутриутробного питания. У детей с гипотрофией, родившихся ранее 38-й недели с массой менее 2000 г, интеллектуальные способности в последующем были хуже, чем у недо-

ношенных детей с той же массой при рождении, что можно объяснить сочетанием последствий незрелости и недостаточного внутриутробного питания. Некоторые дети, родившиеся с гипотрофией после 38-й недели и не имевшие в периоде адаптации нарушений, в дальнейшем имели очень хорошие интеллектуальные способности. Вероятно, прогноз развития зависит от времени возникновения и выраженности внутриутробной недостаточности питания.

Согласно данным Schillinger с соавт. [242], прогноз для новорожденных с гипотрофией при массе тела свыше 2000 г хороший. При тяжелой дистрофии (менее 2000 г) и малом сроке беременности растет показатель смертности и частота нарушений в периоде адаптации из-за гипогликемии, тромбоцитопении и нарушений дыхания.

При обследовании 93 детей с массой при рождении менее 2500 г в возрасте 3 лет мы выявили более высокие показатели интеллекта у детей с гипотрофией по сравнению с истинно недоношенными детьми. При более коротком сроке беременности дети с гипотрофией имели менее хорошие показатели. Накануне поступления в школу и в 3-м классе уже не было четкой разницы в развитии истинно недоношенных детей и детей с врожденной гипотрофией: развитие детей обеих групп приближалось к норме.

Мы сделали вывод, что неблагоприятный прогноз развития можно предполагать для «незрелых детей с гипотрофией», и сочли необходимым оценить дифференцированно развитие детей с гипотрофией и истинно недоношенных детей в одной группе с очень низкой массой тела при рождении.

Вторая группа. Дети, входящие в эту группу, родились с очень низкой массой тела и наблюдались после рождения с 1956 по 1978 гг. консультацией для недоношенных детей. В табл. 28 приводится распределение детей по массе тела при рождении. В период исследования 35 детей были в дошкольном возрасте, 61 — в школьном, 18 были уже взрослыми, 2 умерли. В табл. 29 приведено распределение детей по «гестационному возрасту». По принятым в ГДР стандартам у этих детей имелась внутриутробная гипотрофия. Только 5 из них имели очень низкую массу тела, все другие были недоношенными с внутриутробной гипотрофией (*preterm small for gestational age infants*).

Физическое развитие детей второй группы. Все показатели детей в возрасте от 1 года до 18 лет сравнивались с нормативными показателями ГДР (рис. 41) (табл. 30, 31). Если рассеяние в группе недоно-

Таблица 28

Распределение детей в зависимости от массы тела при рождении

Масса тела при рождении, г	Нормально упитанные дети				Дети с гипотрофией			
	Мальчики	Девочки	Всего	%	Мальчики	Девочки	Всего	%
800—900	1	4	5	6,3	1		1	2,7
901—1000	3	3	6	7,6		5	5	13,5
1001—1100	2	4	6	7,6				
1101—1200	2	6	8	10,1	2	2	4	10,8
1201—1300	6	2	8	10,1	5	1	6	16,2
1301—1400	5	10	15	19,0	5	7	12	32,4
1401—1500	14	17	31	39,2	7	2	9	24,3
Итого...	33	46	79		20	17	37	

Таблица 29

Разбивка детей по гестационному возрасту

Гестационный возраст, нед	Дети с гипотрофией		Дети нормальной упитанности	
	число	%	число	%
26			7	9,0
27			9	11,5
28			10	12,8
29	1	2,7	13	16,7
30	2	5,4	18	23,1
31	2	5,4	8	10,3
32	4	10,8	13	16,7
33	6	16,2		
34	5	13,5		
35	3	8,1		
36	3	8,1		
37	4	10,8		
38	1	2,7		
39	4	10,8		
40	0	0,0		
41	1	2,7		
42	1	2,7		

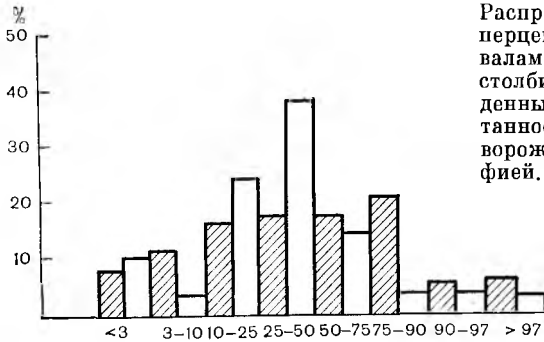
Средний гестационный возраст, нед

34,7

29,3

41.

Распределение детей по перцентильным интервалам. Заштрихованные столбики — новорожденные нормальной упитанности, светлые — новорожденные с гипотрофией.



шенных детей без гипотрофии соответствовало нормальному распределению с левым сдвигом, то показатели развития детей с гипотрофией были сдвинуты на более ранние периоды беременности. В целом 48,5% истинно недоношенных и только 24% детей с гипотрофией имели показатели роста в пределах от -1σ до $+2\sigma$ или выше. Статистическая разница вероятности ошибок составила 5%.

В обеих группах мы определили относительно большую долю детей очень малого роста; например, среди детей с гипотрофией 13,7% были ниже десятого перцентиля и 10,3% были ниже третьего перцентиля. Из общего числа недоношенных 18,7% имели рост ниже десятого перцентиля и 7,8% ниже третьего. При оценке роста детей следует учитывать рост родителей. По данным Tanner с соавт. [169], только 12,5% детей с гипотрофией и 41,7% недоношенных достигают роста выше пятого перцентиля.

При сравнении массы тела различий в показателях не выявляется. Замечено, что показатели для детей с гипотрофией и недоношенных детей заметно смещены в сторону более низких значений. Так, только 24,1% детей с гипотрофией и 38,2% недоношенных имели массу в пределах от $+1\sigma$ до $+2\sigma$ и более.

Было установлено, что 37,9% детей с гипотрофией и 26,6% недоношенных детей без гипотрофии по массе тела располагаются ниже десятого перцентиля, а 6,9% детей с гипотрофией и 7% недоношенных — даже ниже третьего перцентиля.

О заболеваниях в отдаленном периоде. Особое внимание уделялось изучению патологических изменений центральной нервной системы. Кроме результа-

Таблица 30

Перцентильное распределение массы тела новорожденных мальчиков среди населения ГДР в зависимости от гестационного возраста (г)

Гестационный воз- раст, нед	Перцентили						
	5	10	25	50	75	90	95
28	720	840	1040	1260	1480	1600	1760
29	800	880	1080	1300	1490	1680	1840
30	880	950	1160	1460	1640	1820	1970
31	1000	1120	1350	1700	1860	2040	2240
32	1170	1330	1590	1890	2180	2440	2600
33	1330	1500	1800	2120	2450	2740	2910
34	1510	1680	1970	2290	2610	2900	3070
35	1770	1930	2210	2520	2820	3100	3260
36	1960	2140	2430	2710	3010	3300	3460
37	2240	2390	2660	2950	3250	3510	3670
38	2420	2570	2820	3100	3380	3630	3780
39	2570	2730	2990	3290	3580	3850	4010
40	2730	2890	3150	3440	3730	3990	4140
41	2760	2930	3210	3530	3840	4110	4280
42	2770	2940	3220	3540	3850	4130	4300
43	2770	2940	3220	3530	3860	4150	4330
44	2870	3020	3260	3530	3790	4030	4170

Таблица 31

Перцентильное распределение массы тела новорожденных девочек среди населения ГДР в зависимости от гестационного возраста (г)

Гестационный воз- раст, нед	Перцентили						
	5	10	25	50	75	90	95
28	720	820	960	1140	1370	1560	1700
29	760	880	1050	1300	1490	1680	1840
30	880	950	1150	1460	1640	1820	1970
31	990	1110	1350	1700	1850	2040	2240
32	1050	1230	1550	1890	2060	2400	2600
33	1220	1400	1720	2060	2320	2650	2850
34	1470	1630	1880	2220	2500	2880	3060
35	1650	1820	2090	2400	2700	3050	3230
36	1870	2040	2330	2640	2950	3240	3400
37	2060	2220	2500	2810	3110	3390	3550
38	2330	2480	2730	3020	3300	3550	3700
39	2500	2650	2900	3170	3440	3680	3830
40	2650	2790	3040	3320	3590	3840	3980
41	2690	2840	3100	3390	3670	3930	4090
42	2710	2870	3140	3430	3730	4000	4160
43	2710	2870	3140	3430	3730	3970	4110
44	2830	2880	3210	3470	3740	3970	4110

тов наших исследований, использовались записи осмотра детей специалистами, документация клиник, поликлиник и консультаций для хронических больных.

Из 116 детей у 17,2% отмечены тяжелые нервно-психические заболевания. Более уязвимыми оказались дети с гипотрофией. У 27% детей этой группы по сравнению с 12,7% недоношенных детей без гипотрофии (табл. 32) имелась данная патология. Более высокая частота ее у детей с гипотрофией объясняется тремя сложными заболеваниями в этой группе (см. табл. 32).

Т а б л и ц а 32

Сравнение показателей (в процентах) нервно-психических заболеваний у детей с гипотрофией и детей нормальной упитанности при рождении

Клиническая картина	Дети с гипотрофией	Дети нормальной упитанности
Детские параличи	13,5	10,1
Судорожные приступы церебрального генеза	8,1	0
Хронические органические повреждения мозга	13,5	0
Другие неврологические заболевания	0	2,7

Спастический паралич в сочетании с олигофренией у недоношенных детей отмечался в половине случаев, а у детей с гипотрофией — в $\frac{2}{3}$ случаев, причем в 2 случаях с водянкой головного мозга. Три случая с приступами судорог были отнесены за счет травмы головного мозга в раннем детстве; один из этих детей умер (на вскрытии выявлена атрофия правого полушария).

Нарушения поведения, как и задержка развития, также чаще отмечались в группе детей с гипотрофией.

Глазные болезни. Некоторые авторы [113] приводят показатель частоты ретролентальной фиброплазии 1,2%. По нашим данным, он составляет 1,7%. Согласно данным Richter и Decker [229], в 80—90% всех случаев этой патологии у ребенка при рождении была малая масса тела (ниже 2500 г) и связана она с кислородной терапией. На основании экспериментальных и клинических наблюдений установлено, что именно интенсивная кислородотерапия у недоношенных и детей с гипотрофией является причиной ретинопатии. Слишком большая концентра-

ция кислорода оказывает токсическое влияние на незрелую сетчатку и в особенности на ее сосуды. Повышенный риск этой патологии возник после внедрения новых методов коррекции дыхательных нарушений. При использовании этих методов вследствие лучшей аэрации легких, но при меньшей концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе достигается тот же эффект, что и при больших его концентрациях. Проверка pO_2 в капиллярной крови не помогает избежать при этом ретролентальной фиброплазии, так как данная патология связана с гипероксией в артериях сетчатки, а корреляция между напряжением кислорода в капиллярной и артериальной крови незначительна.

В патогенезе аномалий рефракции определенная роль принадлежит перинатальной гипоксии. В исследованной нами группе детей эти аномалии отмечены у 12,7% недоношенных и у 29,7% детей с внутриутробной гипотрофией. Частота аномалий рефракции составляла 13,5% у новорожденных с массой до 1200 г и 20,3% при массе 1200—1500 г. В общей сложности их частота составила 8,1%. В патогенезе содружественного косоглазия также имеет значение патология перинатального периода. В табл. 33

Таблица 33

Частота strabismus concomitans (в %)

	Дети с гипотрофией	Дети нормальной упитанности	Масса тела при рождении	
			1.00 г	1200—1500 г
Strabismus concomitans	10,8	13,9	18,9	10,1

приведены частота и распределение этой патологии; четкой разницы между детьми с гипотрофией и недоношенными детьми нет.

Были изучены интеллектуальные способности детей в дошкольном возрасте. У недоношенных с гипотрофией средний коэффициент интеллекта составлял 108, у недоношенных с нормальным питанием — 107. Минимальный показатель у детей с гипотрофией равнялся 91, максимальный — 120 (у недоношенных соответственно 74 и 139; статистически достоверной разницы между группами нет). Отмечено, что даже при глубокой недоношенности возможен очень высокий уровень интеллекта.

Средний показатель успеваемости в школе в обеих группах составил 2,4 балла¹ (за исключением учеников спецшкол для детей с аномалиями развития). Два ребенка, родившиеся недоношенными без гипотрофии (2,7%), обучались в средней политехнической школе. Обращают на себя внимание значительно худшие оценки в группе детей с гипотрофией, что может быть связано с их недостаточной усидчивостью и работоспособностью.

Что касается группы обследованных уже во взрослом состоянии, то 10 из них, родившиеся недоношенными, и трое, родившиеся с явлениями гипотрофии, закончили среднее образование или проходили в момент обследования курс профессионального обучения (табл. 34).

Т а б л и ц а 34

Статус детей с факторами риска во взрослом состоянии

	Дети нормальной успеваемости		Дети с гипотрофией	
	Число	%	Число	%
Школьное образование				
Школа для дефективных детей	0	0	1	33,3
Восьмилетнее образование	4	40	0	0
Среднее »	6	60	2	66,7
Профессия				
Рабочий с разрядом	3	30	2	66,7
Обучающийся для получе- ния разряда	5	50	1	33,3
Специалист со средним специальным образова- нием	1	10	0	0
Студент техникума	1	10	0	0
Состоят членами массовых организаций	10	100	3	100
Семейное положение				
В браке не состоят	7	70	3	100
Состоят в браке	3	30	0	0

Оценка развития детей с очень низкой массой при рождении позволила установить, что прогноз более неблагоприятен для недоношенных с гипотрофией, чем без нее.

¹ В ГДР принята балльная оценка успеваемости, обратная принятой в СССР.

В обеих группах, однако, масса при рождении также имеет информативную ценность: прогноз развития детей с массой до 1200 г следует делать с очень большой осторожностью.

Особенно интересны вопросы прогнозирования церебральных нарушений. У 10,4% детей имелась олигофрения; вместе с другими заболеваниями частота повреждений мозга составила 19%. Соотношение частоты этих заболеваний в группах детей с гипотрофией и недоношенных составило 2:1, т. е. патология отмечена у 29,7% детей с гипотрофией и у 13,9% недоношенных. По показателям интеллекта и средним показателям школьной успеваемости обе группы мало отличались друг от друга. У детей с гипотрофией чаще наблюдались нарушения поведения в более позднем возрасте.

В группе детей с низкой массой при рождении отмечена высокая частота олигофрении; прочие нервно-психические заболевания встречались у детей с массой ниже 1200 г не чаще, чем у детей с массой 1200—1500 г. Следует отметить, что среди наблюдавшихся нами детей с явлениями гипотрофии только 5 родились на 38-й неделе беременности или позже; поэтому остальные дети относились к группе «незрелых». Значительно большая частота церебральных нарушений у незрелых детей с гипотрофией свидетельствует об однородной причинной обусловленности этих нарушений и внутриутробной гипотрофии.

С другой стороны, незрелость и гипотрофия не обязательно приводят к патологии нервной системы, о чем свидетельствует вполне удовлетворительное развитие большей части детей в обеих группах.

В заключение можно сказать, что при катампестических исследованиях нельзя оценивать группу детей с массой при рождении менее 2500 г как однородную: прогноз развития детей с массой более 1700 г почти такой же, как и доношенных новорожденных (при отсутствии асфиксии и другой перинатальной патологии). Для крайне незрелых детей прогноз сомнителен. Мы должны признать, что несмотря на успехи перинатальной медицины, возможности успешного выхаживания детей с массой от 800 до 1200 г предельно ограничены. Поэтому особое значение приобретает профилактика в период беременности для предупреждения рождения крайне незрелых детей.

Третья группа. Эта группа включает 183 ребенка с массой при рождении от 900 до 2500 г, которых наблюдали со дня рождения до конца 3-го года жизни (84 девочки и

99 мальчиков). Продолжительность беременности у матерей 52 детей составляла от 30 до 32 нед, у 50 — от 33 до 34 нед и у 75 — от 35 до 38 нед. У 6 детей точный гестационный возраст не установлен. Более половины матерей (57%) имели акушерский анамнез, отягощенный предшествующими абортами и выкидышами. У 34,4% настоящая беременность протекала с поздним токсикозом. У 13,3% женщин имело место оперативное родоразрешение.

Целью исследования было изучение особенностей нервно-психического развития детей в первые годы жизни в зависимости от воздействия биологических и социальных факторов риска. В оценке развития принимали участие педиатр и невропатолог. В качестве нормативов нервно-психического развития использовались критерии ЦОЛИУВ, разработанные на основе схемы Н. М. Аксаринной [1]. Учитывались профессия и уровень образования родителей, социальное положение, доход, ошибки воспитания и семейные конфликты. Из биологических факторов риска учитывались масса тела при рождении, степень недоношенности в неделях, течение беременности и родов, пол ребенка, особенности периода новорожденности. Разделение воздействия на биологические и социальные до некоторой степени условно, так как они тесно связаны между собой.

Для оценки роли отдельных факторов и динамики их влияния использовались корреляционный и диспансерный методы статистического анализа, дающие возможность определить силу влияния фактора. При анализе влияния перечисленных факторов 183 ребенка были разделены на две группы: 1) практически здоровые недоношенные дети (118), которые на протяжении второго и третьего года жизни не имели неврологических нарушений [118]; 2) недоношенные дети, имевшие в этом возрасте патологию нервной системы [65].

Как видно из табл. 35, значительное влияние на развитие детей оказывали следующие факторы: низкая масса тела при рождении, выраженная перинатальная гипоксия, наличие выраженных патологических неврологических симптомов в возрасте 7—10 дней и особенно их персистенция до конца первого месяца жизни. Менее значимым, но достоверным было влияние следующих факторов: недоношенность более чем на 6 нед, рецидивирующие приступы судорог в первый месяц жизни, возраст матери старше 30 лет, токсикоз во второй половине беременности.

Таблица 35

Показатели влияния некоторых факторов риска и их комбинаций на возникновение патологии нервной системы

Факторы	η^2 для грубой органической патологии	η^2 для невротических реакций
Гипоксия при рождении	0,18	Нет достоверной связи
Степень недоношенности в неделях	0,14	То же
Масса тела при рождении	0,23	»
Отягощенный анамнез + + возраст старше 30 лет + + нефропатия у матери	0,17	0,06
Предшествующие аборт + + нефропатия	0,11	0,05
Приступы судорог в первый месяц жизни	0,18	Нет достоверной связи
Выраженная неврологическая симптоматика в возрасте 7—10 дней	0,27	То же
Выраженная неврологическая симптоматика в возрасте 1 мес	0,41	»
Выраженная депрессия в первые 10 дней жизни	0,12	»
Синдром возбуждения в возрасте 1 мес	Нет достоверной связи	0,15
Ошибки воспитания по типу «кумир семьи»	То же	0,28
Неполная семья	»	0,09

Для оценки факторов риска для прогнозирования риска неврологической патологии у недоношенных детей использовался метод нормированных интенсивных показателей по Е. Н. Шигану [56]. Результаты этих исследований представлены в табл. 36. В ней приведены нормированные интенсивные показатели (НИП) и коэффициенты K для наиболее важных факторов риска; кроме того, дана формула для подсчета комплексной оценки риска грубой органической неврологической патологии. Рассчитаны оценки для 23 детей с такой патологией (преимущественно детский церебральный паралич) и 23 здоровых недоношенных детей с той же массой при рождении. Как видно из указанной таблицы, оценки очень различны. Пользуясь этим способом, врач может оценить степень риска грубой

Таблица 36

Нормированные интенсивные показатели (НИП) и индексы массы тела для прогноза риска грубых органических неврологических нарушений у недоношенных детей

Факторы, оцениваемые в возрасте 7—10 дней		НИП К	Факторы, оцениваемые в возрасте 1 мес		НИП К				
Гипоксия при рождении	Нет	0,18	Неврологические симптомы	Нет	0				
	Легкая	1,05		Легкие	0,11				
Недоношенность	Выраженная	1,7	Локальные неврологические симптомы	Средней тяжести	0,99				
	Менее 6 нед	0,3		Тяжелые	2,45				
Масса тела при рождении	Более 6 нед	1,52	Выраженное угнетение	Стойкие	3,36				
	900—1500 г	2,44				Повторные судороги	Нет		
	1501—1750 г	0,94	Пневмония или сепсис	Да					
	1751—2000 »	0,91			Нет	Нет			
2001—2500 »	0,51	Да	2,88						
Предшествующие аборты	Нет	0,59	Нет	Да	1,86				
	Однократно	0,9				Да	0,69		
Диагноз НМК установлен в родильном доме	Множественно	2,5	Нет	Нет	2,7				
	Нет	0,73				Да	1,52		
Выраженность неврологических симптомов в первые 7—10 дней	Да	1,52	Нет	Нет	0				
	Нет	0				Легкие	0		
	Легкие	0						Средней тяжести	0,48
	Средней тяжести	0,48							
Тяжелые	2,12								

$$P = K_1 \cdot \text{НИП}_1 + K_2 \cdot \text{НИП}_2 + K_3 \cdot \text{НИП}_3 + \dots + K_n \cdot \text{НИП}_n$$

$$P_{\text{Здоровых детей}} = 40,2 - 73,3$$

$$P_{\text{Детей с органической патологией ЦНС}} = 134,2 - 140,8$$

Обозначения: НМК — нарушения мозгового кровообращения; P — интегральная оценка; K — весовой коэффициент; НИП — нормированный интенсивный показатель.

патологии у недоношенных уже в периоде новорожденности и своевременно принять необходимые лечебные и профилактические меры. Этот способ прогнозирования используется в отделении для недоношенных детей НИИ педиатрии АМН СССР (Москва).

Интересны результаты наблюдения за развитием 118 практически здоровых недоношенных детей. У большинства этих детей во всех областях нервно-психического развития (эмоции, анализаторы, речь, моторика) в первые 1¹/₂ года жизни отмечена задержка в сравнении с доношенными детьми. Степень и продолжительность этой задержки зависела в первую очередь от степени недоношенности, во вторую — от массы тела при рождении. Эта зависимость подтверждена корреляционным анализом.

На темпы развития детей этой группы оказывали влияние также факторы микросоциальной среды. С увеличением возраста детей увеличивалась степень влияния уровня образования родителей на развитие речи. Значение социальных факторов в ходе развития неуклонно возрастает; особо следует подчеркнуть роль целенаправленных воспитательных воздействий в обеспечении оптимального нервно-психического развития недоношенных детей.

ВЫЯВЛЕНИЕ ОТКЛОНЕНИЙ В РАЗВИТИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ОСОБЕННОСТИ ВОСПИТАНИЯ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ РАЗВИТИЯ

К.-Д. Вагнер, Г. Эггерс

Если учитывать все формы отклонений от нормального соматического, физического и психического развития, то общая частота рождения детей с этими нарушениями составляет примерно 10% (в том числе рождение детей с массой менее 2500 г). В ходе дальнейшего совершенствования системы здравоохранения необходимо улучшить качество медицинского обслуживания детей с дефектами интеллекта. Необходимо разработать многостороннюю координированную систему диагностики и лечения детей грудного возраста при наличии у них риска возникновения отклонений в развитии.

В 1975 г. Министерство здравоохранения ГДР приняло постановление о наблюдении за развитием и воспитанием детей с отклонениями в умственном развитии в яслях и детских домах. Согласно этому постановлению воспитание

детей с явными признаками снижения интеллекта и выраженными психомоторными нарушениями должно осуществляться в специальных детских яслях или группах. В них должны быть созданы такие условия, которые при систематической воспитательной работе педагогов-специалистов позволили бы сформировать у детей правильные основы поведения, позволяющие им в будущем посещать специальные (а в некоторых случаях и обычные) детские сады.

Учет детей ясельного возраста с задержкой развития (на примере г. Ростока)

В яслях и детских домах г. Ростока действует система учета детей с отставанием в развитии, которая состоит из перечисленных ниже этапов.

1. Для каждого ребенка воспитательницей заполняется специальная анкета, отражающая уровень умственного развития, установленный с помощью специально разработанных тестов.

2. В более легких случаях (частичное замедление развития, речи или моторики, небольшая общая задержка — до 1½ лет менее чем на 3 мес, с 1½ до 3 лет — менее чем на 6 мес) проводятся стимулирующие мероприятия в группе, которые контролирует и фиксирует заведующая детскими яслями.

3. Если задержка развития более значительна, дети направляются на централизованное целенаправленное психологическое обследование. В ходе обследования определяются индивидуальные стимулирующие мероприятия; возможен перевод в младшую группу яслей.

4. При выявлении выраженной задержки развития оформляются соответствующие документы, которые направляются в комиссию городского совета для решения вопроса о переводе ребенка в специализированное учреждение.

5. За год до перевода в детский сад ребенку уделяется особое внимание. Во всех сомнительных случаях проверяются умственные способности ребенка и принимается решение о продлении срока пребывания в яслях на 6 или 12 мес (при отсутствии дебильности) или о переводе в специальное учреждение (значительная задержка развития, слабоумие).

Раннее выявление детей с замедленным процессом развития требует точных знаний о нормах развития детей

раннего возраста, так как только с учетом этих норм можно выявить отклонения в развитии и дифференцировать их от недостатков воспитания. В отдельных случаях для выявления отклонений в развитии необходимо исследовать не только процесс развития, истинный уровень умственных способностей, но и особенности поведения. Только таким образом можно дифференцировать церебральные нарушения от тех, в основе которых лежат преимущественно социальные факторы.

Раннее выявление задержки развития у детей часто связано с методическими трудностями, так как чем меньше возраст ребенка, тем труднее оценить степень задержки. Существует опасность преувеличения риска неблагоприятного прогноза у грудных детей. Как показал непрерывный учет детей с задержкой развития в течение последних 3 лет, их число оставалось постоянным и составило в детских яслях г. Ростка около 60 (3%).

У $\frac{1}{3}$ детей с выявленной в яслях задержкой развития психологические исследования определили уровень развития в пределах возрастных норм; у них было обнаружено только частичное отставание, касающееся речи или особенностей поведения. У другой трети отставание было более явным, однако подозрение на слабоумие не имело основания. Таких детей рекомендовалось воспитывать в яслях по индивидуальным планам или переводить их в более младшую группу. Как правило, этих детей постепенно подготавливали к переводу в детский сад на полгода или на год позже. К последней трети относились дети с серьезными нарушениями, которые формально не могли быть приняты в ясли из-за недостаточного умственного развития.

О раннем воспитании грудных детей и детей раннего возраста с нарушениями умственного развития

Общие принципы. Умственную неполноценность следует расценивать не как что-то статическое, постоянное, а как положение, которое в принципе можно изменить, с тем чтобы можно было проводить соответствующие воспитательные и лечебные меры.

Преждевременный отказ от педагогического воздействия недопустим. Чем позже начато воспитание, тем больше будет отставание в развитии. Ребенок раннего возраста нуждается в интенсивном воспитании, так как привычка к отсутствию обучения очень опасна.

Современные исследования и практический опыт показали, что у умственно отсталого ребенка раннего возраста формируется определенный жизненный опыт. Чтобы помочь в его формировании, воспитание должно начинаться как можно раньше; часто даваемый в прошлом совет «подождать» ошибочен.

Некоторые формы умственной отсталости могут быть диагностированы уже при рождении или в первые месяцы жизни (например, болезнь Дауна). Особое внимание следует уделять детям из так называемой группы риска, у которых вследствие различных причин (родовая травма, несовместимость группы крови и т. п.) велика угроза возникновения умственной отсталости.

Нельзя забывать о том, что нарушения различных функций интеллекта часто являются ведущим симптомом при наличии других отклонений в развитии. Соответственно степени участия интеллекта в функциях речи, моторики, социальных контактов и восприятия при наличии интеллектуальных отклонений в этих сферах также отмечаются нарушения различной степени — нарушения речи, расстройства координации, зрения или слуха, расстройства моторно-осозательного восприятия при отсутствии явных органических симптомов.

Методические проблемы коллективного воспитания детей раннего возраста с нарушениями умственного развития. В специальных ясельных группах проводится как индивидуальная, так и групповая воспитательная работа. Эта работа осуществляется на базе специальных программ. Оздоровительные мероприятия и режим дня приспособлены к особенностям нарушений у детей. При организации круглосуточного воспитательного процесса следует добиваться согласованности между выдвигаемыми педагогическими задачами и индивидуальными особенностями умственно отсталых детей.

Какие особенности поведения следует предполагать у детей с нарушениями умственного развития?

1) Нарушение контакта.

Эти дети не способны установить и поддерживать контакт с окружающими; им трудно выражать свои желания и понимать просьбы окружающих.

2) Возбуждение или, напротив, пассивность.

У одних детей отмечается импульсивная реакция, что затрудняет занятия с игрушками; другие дети очень пассивны.

3) Расстройства моторики.

Почти все умственно отсталые дети имеют задержку развития моторики, неловкость движений, отсутствие координации движений.

4) Большая отвлекаемость.

Для этих детей характерны недостаточность внимания, сниженная способность к сосредоточению, что мешает занятиям.

5) Затрудненное восприятие окружающей среды.

Такие дети получают недостаточное количество информации о внешней среде чаще всего вследствие моторных нарушений, а в некоторых случаях вследствие зрительных нарушений.

6) Нарушения поведения при контакте.

Социальные контакты у этих детей затруднены, особенно при приеме в детское учреждение (пугливость, страх перемен).

7) Расстройства речи.

Поскольку развитие речи связано с развитием мышления, у всех таких детей отмечается значительная задержка речи, позднее — аграмматизм, заикание.

8) Нарушение темпов развития.

Дети развиваются замедленно, и отставание от здоровых детей все время увеличивается. Может наступить временная остановка в развитии, например, при болезни Дауна.

9) Стереотипы и дурные привычки.

Часто у таких детей наблюдаются расстройства сна и аппетита, тики, подергивания конечностей и головы, стереотипность поведения.

Из этих особенностей вытекает своеобразие методического подхода к воспитанию умственно отсталых детей.

1) Создание малых групп (3 ребенка). Группы составляются не по возрасту, а по уровню развития.

2) Для каждой группы составляется план на одну неделю. На его базе разрабатывается индивидуальный план активизации каждого ребенка.

3) Для всей группы в план включаются игры, музыкальное воспитание, праздники и т. д.

4) Следует сокращать продолжительность занятий, чтобы не перегружать способность к сосредоточению.

5) Необходимы более частые упражнения для закрепления знаний и специальное время для повторения.

6) Время отдыха должно быть более длительным, чем у здоровых детей.

7) Важный элемент воспитания — выработка гигиенических навыков и обучение определенным социальным обязанностям.

8) Особое внимание необходимо уделять развитию моторики и речи с участием физиотерапевта и логопеда.

9) Особое внимание следует уделить дополнительному обучению и развитию восприятия.

10) В связи с повышенной отвлекаемостью необходимо более жестко руководить игрой, раскрыть возможности организации ее, активизировать игры.

Задачи в первый год жизни. 1) Воспитание привычки к контакту и потребности в нем — обращение к ребенку, привлечение его внимания к окружающим предметам.

2) Развитие зрительного восприятия и сосредоточения с применением световых раздражений, а также путем показа предметов с простыми и четкими формами (мяч, погремушка).

3) Развитие слухового восприятия и сосредоточения с применением голоса, колокольчика, тамбурина и т. п. Использование звуков разного направления, тональности, последовательности. Побуждение ребенка к извлечению звуков («ладушки», погремушка и т. п.).

4) Развитие движений губ — сосание, жевание (постепенный переход на твердое питание), побуждение ребенка дуть, выдувать воздух.

5) Тренировка осязания — соприкосновение с разнообразными предметами, на первых порах путем корригирования движения руки ребенка.

6) Упражнения для рук — стимуляция хватания («дай ручку»), «ладушки», удары руками, катание мяча, игры с кубиками, с водой, бросание, игры пальчиками и т. д.

7) Тренировка общей моторики — переход от спонтанных движений к заданному ритму под пение, бубен и т. д., ползание, кувыркание, вставание, ходьба за ручку. Особое значение имеет выполнение ритмичных гимнастических упражнений.

8) Обучение простейшим движениям.

9) Стимуляция участия в воспроизведении ритма, звуков, мелодий.

10) Побуждение называния определенным словом своих желаний и предметов путем неоднократного повторения.

11) Развитие эмоциональных реакций — радости, доверия, хорошего самочувствия и т. д. путем демонстрации

эмоций, рассказов, соответствующих игр и подкрепления реакции ребенка.

12) В процессе воспитания следует избегать запугивания и изнеженности. Не все особенности поведения ребенка связаны с его умственной отсталостью. Плохой аппетит, частый плач, беспокойство, нарушения сна могут быть как признаком заболевания, так и следствием неправильного воспитания.

13) Наряду с целенаправленными воспитательными воздействиями необходимо предоставлять ребенку возможность самостоятельной игры и занятий.

Разработка комплекса воспитательных воздействий для детей с задержкой умственного развития пока находится в начальной стадии. Необходимы раннее выявление, многостороннее обследование таких детей и целенаправленные занятия с ними.

Следует облегчать процесс социальной адаптации таких детей путем улучшения межличностных отношений. В противном случае неблагоприятные социальные условия, в которых они находятся, в комплексе с их умственной отсталостью приведут к дальнейшему отставанию их развития, которое будет все время увеличиваться.

Особые методические подходы к проведению воспитательной работы с умственно отсталыми детьми в раннем возрасте

Игра умственно отсталого ребенка в раннем возрасте. При работе с детьми с умственным и физическим недоразвитием следует учитывать, что благодаря соответствующему управлению игрой достигается наиболее благоприятное развитие всех способностей. Особое внимание следует уделять развитию органов чувств и моторики. С помощью привлекающих внимание раздражителей необходимо пытаться возбудить интерес у детей с тяжелыми повреждениями, не имеющих возможность двигаться. Здоровый ребенок не только играет с игрушкой, но и включает в игру многие другие предметы, которые он может достать. Поскольку у умственно отсталых детей возникает меньше побуждений, им необходимо чаще давать материал, который побудит их к действию. Один и тот же процесс с игровым материалом должен повторяться снова и снова, каждый раз в большем объеме, пока ребенок не поймет его. В этом случае умственно отсталый

ребенок нуждается в большем количестве игрушек, чем здоровые дети.

Постепенно ребенок должен привыкать к тому, чтобы участвовать в групповых играх. Ввиду недостаточного внимания у этих детей и быстрой их утомляемости необходимо часто менять содержание игры. Дети должны получать побольше стимулов для тренировки их ощущений и двигательных навыков. Этот процесс должен управляться достаточно четко посредством выбора подходящих раздражителей. Если ребенок получает игрушку слишком рано, то у него возникают отрицательные эмоции. Выбор игрушки всегда должен производиться в соответствии с достигнутым уровнем развития, а не в соответствии с возрастом. Игровые занятия должны находиться в центре внимания воспитателей, причем следует особо учитывать физиологическую потребность детей в движении. Умственно отсталые дети самостоятельно могут играть не вполне осмысленно, что связано со слабой способностью к самовыражению, а также в большинстве случаев с нарушенной способностью к сосредоточению.

Детям с церебральными нарушениями, сопровождающимися двигательными нарушениями, следует предлагать игрушки большого размера, так как манипуляции с мелкими предметами могут повысить их судорожную готовность. Умственно отсталые дети нуждаются в таком игровом материале, который реагирует на незначительные перемещения и усилия и в результате этих воздействий может вызвать у ребенка радостные ощущения. Ввиду ограничения движений эти дети дольше остаются пассивными, не приобретают веры в свои возможности и безропотно смиряются с пережитой неудачей. Детям, ограниченным в движениях, очень нравится, если их попытки достигают реальных результатов (катание больших мячей, катание мяча по наклонной плоскости и т. д.).

С помощью игры у умственно отсталых детей должны особенно развиваться перечисленные ниже качества и способности.

1) Способность к восприятию: осязание, различение шумов, восприятие свойств предметов.

2) Ловкость: от простого хватания предметов до осознанного занятия с материалом.

3) Ощущение пространства: восприятие собственного тела, освоение близкого пространства (в пределах досягаемости), освоение дальнего пространства (посредством передвижения предметов).

4) Радость экспериментирования: восприятие воздействия вещей и процессов (разбирание и собирание, производство шумового эффекта и т. д.).

5) Вступление в контакты: участие в групповой игре (катание мячей, коллективное конструирование и т. п.).

Игра умственно отсталого ребенка в первую очередь служит для тренировки его двигательных способностей, а также способности к воображению и восприятию. Воспитатели должны постоянно активизировать свою работу с этими детьми по игровым формам, которые прежде всего тренируют органы чувств и способствуют развитию внимания. Особенно сильны впечатления, которые остаются на протяжении некоторого времени или периодически возобновляются.

Поскольку умственно отсталые дети часто отстают также в физическом развитии, необходимо своевременно выявлять ограничение у них двигательных функций. Путем ритмических музыкальных упражнений, способствующих развитию концентрации внимания, можно также стимулировать психомоторное развитие. Большое значение имеет также процесс конструирования, строительства простейших предметов, поскольку при этом процесс мышления сочетается с деятельностью рук.

Если достигнут определенный уровень развития, то в дальнейшем большое значение приобретают игры, при которых необходимо проводить дифференцировку формы, цвета и свойств материала, что способствует развитию навыков распознавания, сравнения и систематизации. Сначала происходит различение размеров окружающих ребенка предметов. Формируется умение распознавать простые формы. Чем определеннее предметы отличаются друг от друга, тем быстрее ребенок воспринимает эти различия. Поэтому необходимо, чтобы предметы различались только по одному признаку, а сравнение следует начинать с применения всего двух предметов. Распознавание количества и цветов при разнообразных сочетаниях для большинства детей, посещающих специальные группы в детских яслях, является слишком трудным.

Речевое развитие умственно отсталого ребенка в раннем возрасте. Задержка интеллектуального развития часто сочетается с замедлением речевого развития, поскольку у такого ребенка ограничены восприятие впечатлений и социальный контакт. Здоровый ребенок путем установления контакта (смеясь, глядя на кого-либо, обращая на себя внимание) заставляет окру-

жающих уделять ему большое внимание и устанавливать с ним речевой контакт. Дети с нарушениями умственного развития имеют недостаточные собственные побудительные мотивы и должны получать активные стимулы для осуществления учебных процессов. Интенсивные занятия по развитию речи в раннем возрасте приводят к более заметным успехам, чем поздно начатые занятия. Однако следует обращать внимание и на то, чтобы чисто функциональные упражнения не становились самоцелью, а язык познавался бы в своей смысловой связи.

Основой такого языкового развития является понимание речи. У детей с психическими нарушениями развитие понимания речи имеет особое значение для установления контакта. На первом плане при этом стоит развитие артикуляции и понимания речи, на основе которых станет возможным установление активного речевого контакта.

Путем стимулирования дыхания и развития речевого аппарата должна возбуждаться вся речевая моторика. Для этого существуют упражнения по укреплению шейной мускулатуры, например, круговые движения головой, покачивание головы, кивание, а также дыхательные упражнения, которые должны проводиться в виде игры (дуть на ветряное колесо, выдыхать воздух с шумом, сдувать вату, играть на губной гармошке). Подвижность органов речи стимулируется посредством жевательных движений, облизывания ложки и губ, складывания губ в дудочку. Позднее таким детям следует оказывать помощь в речевом выражении путем образования групп звуков в шуточной форме: от неартикулируемых слогов, похожих на лепетание, до первых слов (повторение лепетания, обучение произношению ряда слогов, звукоподражание и др.).

Параллельно осуществляется развитие понимания речи, поскольку умственно отсталые дети нуждаются в большом количестве времени для развития речевой мимической способности. Понимание речи следует развивать в течение всего дня, например, посредством постоянного сочетания слов и движения, а также неоднократного повторения названия поступков и видов деятельности. Постоянно повторяемые речевые требования, поиск названных предметов и игры, заключающиеся в отыскивании картинок, также являются подходящими формами обучения. Весь процесс стимулирования артикуляции и понимания речи стоит на первом плане в воспитании детей, имеющих такие нарушения, особенно в первые 3—4 года жизни, так как сознательная речь у них появляется позднее.

Социальное развитие ребенка с нарушениями умственной деятельности в раннем возрасте. Социальное развитие в значительной мере зависит от внешних влияний. Благодаря накоплению опыта и успехам в подражании осуществляются соответствующие изменения в поведении. Ребенок заучивает определенный жизненный ритм и вырабатывает привычки. В первые три года жизни ребенка у него должны постоянно образовываться новые формы приспособления к социальной среде. Из этого первого социального опыта у ребенка постепенно развивается сознательное отношение к регулярности и определенному режиму, возникают склонности и привычки. Социальное развитие продолжается от закрепления привычек к достижению относительной социальной самостоятельности. Социальное поведение является важной предпосылкой для последующего включения умственно отсталых детей в состав общества. Предпосылкой социального развития прежде всего является обеспечение хорошего физического самочувствия ребенка, правильный режим дня. Одновременно следует обеспечивать хорошее психическое самочувствие посредством целенаправленных воздействий и всестороннего стимулирования эмоциональных связей. Чем лучше контакт с воспитательницей яслей, чем больше образуется контактов у детей друг с другом, тем лучше развивается социальное поведение и эмоциональные реакции.

Социальное поведение изучается в процессе развития ребенка. Дети с психическими нарушениями нуждаются в более продолжительных промежутках времени для формирования отношений с окружающей средой. При этом особое значение имеет внушение понятий о желательном и нежелательном поведении (приказания и запреты). Таким образом достигается дальнейшее приспособление к требованиям окружающей среды. Если ребенка частично включить в новую для него социальную среду, у него может возникнуть новая ориентация в поведении, которое теперь можно лучше направлять, а также значительное расширение форм межличностных контактов. Закономерности в распорядке дня и постоянно повторяющиеся замечания воспитательницы яслей имеют большое значение для развития поведения ребенка.

В процессе воспитания детей с дефектами интеллекта следует всегда сохранять спокойный и приветливый, но достаточно решительный тон.

Особенно важно научить детей с умственной отсталостью элементарным навыкам по уходу за собой, питанию, опрятности, одеванию и т. п. Главная задача яслей состоит в том, чтобы постепенно привить ребенку социальную манеру поведения, соответствующую возрастному развитию. После овладения ею можно начать решение последующих задач. Поскольку умственно отсталые дети испытывают трудности в восприятии связей, они также хуже оценивают социальные ситуации, и по этой причине у них значительно позднее вырабатываются навыки поведения в обществе.

Вопросами воспитания детей раннего возраста с нарушениями физического и умственного развития занималась исследовательская группа отдела реабилитационной педагогики Университета им. Гумбольдта в Берлине. Однако стремление оказать индивидуальную помощь каждому ребенку иногда вступало в противоречие с принципами коллективного воспитания.

Для воспитания навыков поведения в специальных группах сотрудниками университета были выделены следующие моменты.

1) Изучение социального поведения в большой мере зависит от окружающей среды. Психомоторные нарушения и степень их выраженности в значительной мере определяют способность каждого отдельного ребенка к обучению. Такие дети нуждаются в специальных программах обучения с учетом их способности к восприятию.

2) Развитие социального поведения осуществляется в тесной связи с общим развитием личности. Успехи в области развития социального поведения положительно сказываются на других сторонах развития личности. Этому весьма способствует коллективная деятельность. Игровые воздействия оказываются очень полезными и для развития речи.

3) Успешное воспитание в специальных группах яслей зависит во многом и от личности воспитателя, его эмоционального отношения к ребенку и т. д. Поэтому к этой работе должны привлекаться такие воспитательницы, которые проявляют большую личную заинтересованность в такого рода работе.

Сотрудничество с родителями. Перед родителями умственно отсталых детей стоит вдвойне трудная задача. Вся педагогическая работа с детьми должна планироваться согласованно с ними, тесное сотрудничество с родителями необходимо для того, чтобы обеспечить в семье

правильную педагогическую установку по отношению к ребенку с замедленным развитием. Часто родители не понимают истинного положения вещей и необъективно оценивают ситуацию. Поэтому необходимо, чтобы воспитательница яслей и врач разъяснили родителям реальные возможности развития их ребенка и, обсудив с ними истинный уровень развития и индивидуальные особенности ребенка, привлекли их к сотрудничеству.

Привлечение родителей к процессу воспитания детей может стать более действенным, если их постоянно информировать о текущих педагогических задачах и часть учебных заданий переносить домой. В групповой комнате, например, можно делать выставки материалов, демонстрирующие успехи детей в развитии, выполнении разных заданий и т. п. Особенно хорошо зарекомендовали себя групповые беседы с родителями умственно отсталых детей. Цель этих бесед — оказывать родителям педагогическую помощь, научить их содействовать своему ребенку в приобретении социальной самостоятельности, соответствующей возрасту ребенка. Поскольку родители должны решать в семье ряд сложных проблем, необходимо способствовать стабилизации отношений в семье путем открытых бесед и обмена мнениями нескольких родителей. Именно свободная беседа друг с другом, рассказ о том, как другие справляются с подобными проблемами в своих семьях, в сочетании с помощью персонала яслей помогают иначе воспринимать трудности и расширять возможности воспитания, а также лучше понять индивидуальные особенности собственного ребенка, наблюдая его в коллективе и сравнивая с другими умственно отсталыми детьми.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

ЭТИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СУДОРОЖНЫХ ПРИСТУПОВ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Ю. Кюльц, Э. Роман, Д. Хобуш

Среди заболеваний центральной нервной системы в детском возрасте судороги церебрального генеза занимают доминирующее место. Этот вывод был сделан нами на основе проведенного недавно в нашей клинике анализа историй болезни за 10 лет [111].

Примерно у 4% детей как минимум хотя бы один раз наблюдается приступ судорог церебрального генеза. Это не обязательно является симптомом начинающейся хронической болезни с приступами судорог — эпилепсии. Зачастую речь идет об эпизодических судорогах, которые, однако, нельзя оставить без внимания. Только на основании длительных клинических и электроэнцефалографических обследований можно дать верную оценку и прогноз этой патологии.

О генетике и этиологии судорожных приступов

По данным анамнеза, семейная отягощенность составляет в среднем 15—20%. Помимо генетического фона, в качестве реализующего фактора выступают экзогенные вредные влияния, что доказывается соответствующими генетическими и электроэнцефалографическими исследованиями [61].

О наличии генетического компонента свидетельствуют обычно определенные признаки на ЭЭГ («пик-волна» 3 в секунду; очаговые изменения в височной области; фоточувствительность; аномальные тета-волны; низкочастотная активность в затылочной области).

В том случае, если экзогенные факторы рассматриваются в качестве единственно возможной причины или пускового механизма, они могут действовать как в пренатальный, так в перинатальный и постнатальный периоды. Во внутриутробном периоде основную роль играют токси-

kozy беременности и кровотечения. Кроме того, следует упомянуть вирусные инфекции, болезни обмена веществ, действие лекарственных препаратов, порок сердца у матери, а также облучение.

Перинатальное повреждение, несомненно, играет ведущую роль в возникновении приступов судорог в детском возрасте. В качестве наиболее частых причин следует назвать недоношенность, низкую массу тела ребенка при рождении, роды с инструментальным или оперативным вмешательством, многоплодные роды, сложное предлежание, а также чрезмерно длительные или стремительные роды. Это подтверждено нами, на примере молниеносных, кивательных и салаамовых приступов (BNS¹-приступов) [112]. Такие явления, как гипоксия, ацидоз и кровоизлияния, приводят к нарушениям адаптации, в том числе к явлениям синдрома дыхательных расстройств в комбинации с первичным или вторичным церебральным кровоизлиянием.

В числе послеродовых нарушений следует прежде всего назвать черепно-мозговые травмы и некоторые заболевания центральной нервной системы. Помимо этого, немаловажную роль играют также интоксикации.

Rohmann (1976) на материале обследования 1000 больных с хроническими заболеваниями нервной системы, связанными с нарушениями течения беременности, а также с воздействием пренатальных, перинатальных и постнатальных вредных факторов, наблюдал судороги инфекционного генеза в 33% случаев. Таким образом, следует учитывать влияние как семейной отягощенности, так и перинатальных повреждений. Однако точная оценка роли отдельных патогенных факторов всегда проблематична.

Патофизиология судорог

Решающую роль в возникновении приступов церебрального генеза играют метаболические изменения (нарушения водного режима, задержка воды, повышенная проницаемость клеточных мембран). Сдвиги в соотношении электролитов указывают на нарушения минерального обмена. Важное значение имеют также и изменения в белковом обмене. Изменение белкового состава ликвора отмечается не только при воспалительных, опухолевых или дегенера-

¹ BNS — Blitz (молниеносно), Nick (кивательные), Salaam (салаамовы).

тивных заболеваний, но и при судорожных состояниях, особенно за счет увеличения содержания альфа-глобулина, а также (реже) бета-глобулина.

Если прежде основным передатчиком возбуждения считали ацетилхолин, то теперь это свойство приписывают свободным аминокислотам и прежде всего глутаминовой кислоте. Высокая концентрация глутаминовой кислоты отражает ее особое положение в обмене мозговой ткани. Важное значение также имеет наличие так называемого шунта гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в нервной ткани. С его помощью осуществляется ферментный синтез из глутаминовой кислоты ГАМК, которая оказывает ингибиторное воздействие. Стимулирующая роль глутаминовой кислоты несомненна. ГАМК оказывает блокирующее действие на возбуждающие синапсы или действует в качестве передатчика тормозящих синапсов. В ходе приступа происходит накопление аммиака в ткани мозга. В предконвульсивной фазе значительно повышено содержание глутамат-дегидрогеназы. Этот фермент способствует связыванию глутаминовой кислотой альфа-кетоглутарата и аммиака.

Гормональные факторы (адреналин, адиурекрин, вазопрессин) также играют немаловажную роль в возникновении приступов судорог.

Классификация приступов

Разнообразие в проявлении приступов, в особенности в детском возрасте, вызывает необходимость их классификации. В числе многих предлагавшихся схем наиболее приемлемыми и часто используемыми являются так называемая Гейдельбергская схема, схема Доозе и классификация «Международной лиги по борьбе с эпилепсией» (табл. 37).

Т а б л и ц а 37

Классификация эпилепсии согласно схеме «Международной лиги по борьбе с эпилепсией»

Парциальные приступы

- A. С простой симптоматикой
 - 1. С моторными симптомами
 - 1. Фокально-моторные (без переходов)
 - 2. По типу джексоновских приступов
 - 3. Адверсивные
 - 4. С изменением осанки

5. Соматически заторможенные
6. Афазические
7. С нарушениями речи (звукообразованием и потерей речи)
- II. Преимущественно с сенсорными или соматосенсорными симптомами.
 1. Соматосенсорные
 2. Зрительные
 3. Слуховые
 4. Обонятельные
 5. Вкусовые
 6. Связанные с головокружением
- III. С автономными симптомами
- IV. Сложные формы
- Б. Со сложной симптоматикой (которая может иногда начинаться с простой симптоматики)
 - I. Только с потерей сознания
 - II. С нарушениями восприятия
 1. С расстройствами памяти (включая амнезию)
 2. С умственными нарушениями (включая ускоренное мышление, мечтательное состояние)
 - III. С аффективной симптоматикой
 - IV. С психосенсорной симптоматикой (иллюзии, галлюцинации)
 - V. С психомоторной симптоматикой (автоматизмы)
 - VI. Сложные формы
- В. Вторично генерализованные (тонические, клонические или тонико-клонические)

Генерализованные приступы

- I. Абсансы
 - а) простые абсансы (только с потерей сознания)
 - б) сложные абсансы (с другими явлениями наряду с потерей сознания)
 1. С легкими клоническими компонентами (миоклонические абсансы)
 2. С увеличением тонуса осанки (ретропульсивные абсансы)
 3. С уменьшением или потерей тонуса осанки (атонические абсансы)
 4. С автоматизмами
 5. С автономными симптомами (например, абсансы с непроизвольным мочеиспусканием)
 6. Смешанные формы
- II. Массивные двусторонние эпилептические миоклонии (миоклонические приступы)
- III. BNS-судороги
- IV. Клонические приступы
- V. Тонические приступы
- VI. Тонико-клонические приступы (grand mal)
- VII. Атонические приступы
 - а) очень непродолжительные (эпилептические молниеносные приступы)
 - б) продолжительные (включая атонические абсансы)
- VIII. Акинетические приступы (потеря движения без атонии).

Диагностика эпилепсии

Данные анамнеза

Семейный анамнез	—	Приступы судорог
	—	Неврологические заболевания
	—	Психические заболевания

Анамнез больного

В пренатальном периоде	—	Гаметопатии
	—	Эмбриопатии
	—	Фетопатии
В перинатальном периоде	—	Осложнения в родах
	—	Изменения массы тела при рождении
	—	Многоплодные роды
В постнатальном периоде	—	Применение лекарственных препаратов
	—	Менингит
	—	Энцефалит, травма черепа
	—	Нарушения обмена веществ
	—	Билирубиновая энцефалопатия

Данные психомоторного развития

Анамнез приступов

Симптоматология	—	Аура
	—	Состояние сознания
	—	Тоническая фаза
	—	Клоническая фаза
	—	Очаговость
	—	Время суток

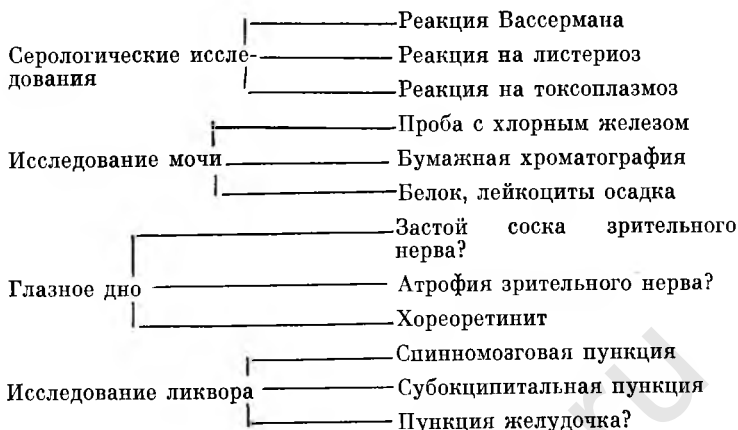
Длительность

Частота в день (неделю, месяц, год)

Постпароксизмальные явления

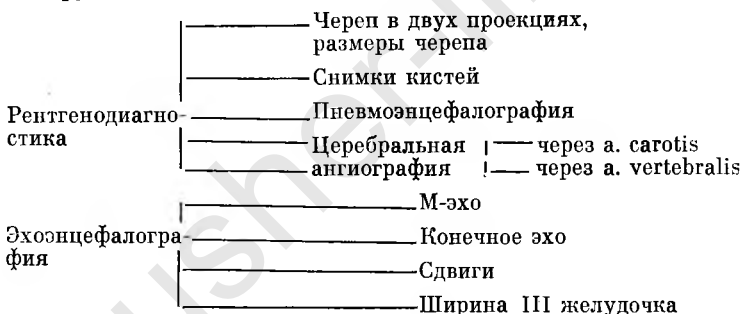
Признаки наличия инфекции или повышения температуры

Клинический статус	—	Система кровообращения
	—	Обмен веществ
Неврологический статус	—	Рефлексы
	—	Черепные нервы
	—	Мозжечковые симптомы



Цитология

Белок, сахар
Электрофорез
Обнаружение возбудителя

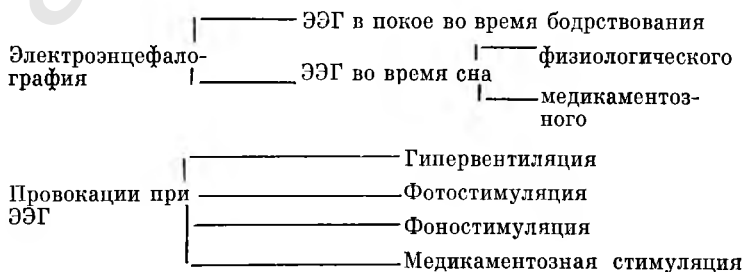


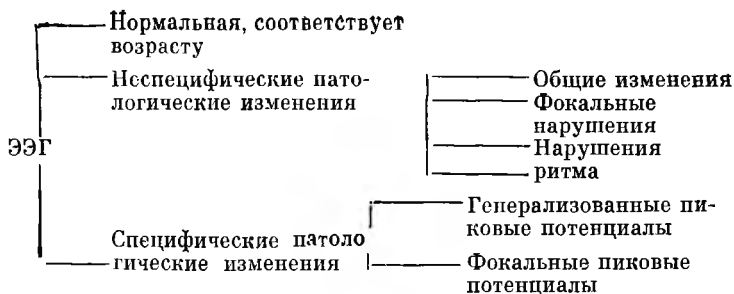
Сцинтиграфия мозга

Исследование электровозбудимости (катодное размыкательное сокращение)

Цитогенетическое исследование

Психологическое исследование (больной и его семья)





Методика обследования детей с эпилепсией

При диагностике приступов судорог у детей целесообразно применение стандартизированной программы, помогающей рациональному планированию работы и учитывающей все ее важнейшие стороны. Перечисленные в табл. 38 специальные методы обследования содержат как обязательные элементы, так и методические приемы, необходимые в отдельных случаях при особых показаниях.

Значение ЭЭГ в диагностике судорожных приступов

В диагностике, терапии и контроле за лечением, так же как и в прогнозировании развития приступов в детском возрасте, недопустимо делать однозначные заключения без использования ЭЭГ. Мы подчеркиваем необходимость соблюдения этого правила и при так называемых случайных судорогах, в особенности при инфекционных и фебрильных судорогах.

ЭЭГ — атравматичный и безопасный метод обследования, которое можно повторить в любое время. Этот метод позволяет получить ценные данные, в особенности в интервалах между приступами. Однократное обследование имеет меньшее значение по сравнению с обследованием в динамике, поскольку даже при явном наличии заболевания вполне возможно получение вначале отрицательных ЭЭГ-данных.

Диагностическую ценность представляют не только исследование биопотенциалов в период бодрствования больного, но и данные ЭЭГ после применения различных методов провокации (сон, препятствие засыпанию, гипервентиляция, фотостимуляция, фоностимуляция, медикаментозная провокация). Все эти методы позволяют порой значительно повысить результативность диагностики [111].

ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ПРИСТУПОВ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ, ОТРАЖАЮЩИЕ ВОЗРАСТНУЮ СПЕЦИФИКУ

Хотя некоторые формы приступов (*grand mal*, фокальные приступы, психомоторные приступы) характерны как для детей, так и главным образом для взрослых, нам известны такие формы, которые проявляются преимущественно в детском возрасте. В данной главе мы остановимся на них особо, поскольку в большинстве своем они обусловлены перинатальными повреждениями головного мозга.

*Так называемые малые (связанные с возрастом)
приступы (*petit mal*)*

С точки зрения их преимущественно перинатальной обусловленности перечисленные ниже формы приступов имеют специфическое значение. До сих пор молниеносные, кивательные и салаамовы судороги (пропульсивные *petit mal*) и миоклонические приступы (импульсивные *petit mal*) объединялись в так называемую «триаду *petit mal*». В настоящее время сюда же причисляют и миоклонически-астатические приступы (акинетические *petit mal*; синдром Леннокса—Гасто), что позволяет говорить уже о квартете «*petit mal*».

Молниеносные, кивательные и салаамовы судороги (по схеме «Лиги по борьбе с эпилепсией» СЗ) (BNS-приступы; пропульсивные *petit mal*; синдром Веста). Эти формы судорог представляют собой серьезную проблему в педиатрии. Примечательна полиэтиологичность болезни, многообразие морфологических изменений в мозге, существующие и по сей день трудности в их лечении и прогнозировании.

С этиологической точки зрения решающую роль играют перинатальные факторы [171]. Семейный характер заболевания редок, но возможен, в том числе и заболевание у близнецов.

Распределение по возрасту и полу. В распределении по полу наблюдается явное преобладание мальчиков (47) над девочками (23). Типичные с клинической точки зрения приступы наблюдаются не ранее 3-й недели жизни; очень часто им предшествуют аморфные судороги новорожденного. Наиболее часто заболевание проявляется во второй трети первого года жизни (у 35 из 70, а всего на первом году жизни у 67 из 70 де-

тей). Типичные проявления заболевания после 2—3 лет почти не встречаются.

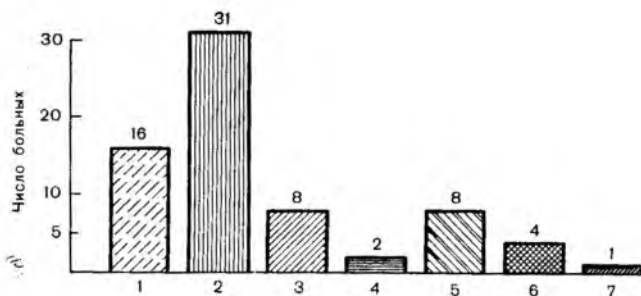
Клиническая картина. Термин «молниеносные, кивательные, салаамовы судороги» довольно точно отражает основные симптомы. Они могут проявляться в виде коротких, продолжающихся доли секунды клонических подергиваний в области конечностей, причем конечности отбрасываются либо вперед, либо в стороны в сочетании с движениями наклона головы и корпуса. Если судороги ограничиваются областью головы, говорят о кивательных приступах; при салаамовых судорогах (восточные поклоны) наряду с наклоном головы и корпуса руки медленно сводятся к грудной клетке. Без постоянного наблюдения частоту и продолжительность приступов трудно регистрировать. Наблюдается от 5 до 60, порой до 100 приступов в день. Случается и объединение отдельных приступов в один статус (BNS-статус).

Течение и прогноз. Уже до появления первых типичных приступов судорог наблюдается явное отставание психомоторного развития у детей (в наших наблюдениях у 45 детей из 70). Это указывает на наличие уже в раннем возрасте поражений мозга, выступающих в качестве причины заболевания. В ходе болезни в большинстве случаев наблюдаются явления прогрессирующего распада, иногда доходящего до децеребрационной ригидности. Больные, которым были своевременно проведены диагностика и лечение заболевания, редко отличаются уровнем развития от своих сверстников. В большинстве случаев приступы характеризуются значительной резистентностью к терапии, что делает необходимым многократное применение различных вариантов лечения и их комбинации.

Имеют место случаи перехода приступов из одной формы в другую (например, в *grand mal*) или смешение форм (особенно с миоклонически-астатическими судорогами).

Результаты ЭЭГ-исследований. Типичным видом изменения биоэлектрической активности, связанной с кивательными, молниеносными и салаамовыми судорогами, является так называемая гипсаритмия («диффузные судорожные потенциалы смешанного характера»), причем в настоящее время различают три их типа: тип I — генерализованная гипсаритмия, тип II — периодическая гипсаритмия, тип III — очаговая гипсаритмия (рис. 42).

Результаты лечения. Применение новых препаратов (нитразепам, дипропилацетат, клоназепам) не



42. Результаты ЭЭГ-исследования до назначения терапии.

1 — соответствует возрасту; 2 — гипсаритмия, тип I; 3 — гипсаритмия, тип II; 4 — гипсаритмия, тип III; 5 — очаговые нарушения; 6 — общие изменения без пиковых потенциалов; 7 — данных нет.

позволило улучшить тяжелого прогноза заболевания и полностью заменить гормонотерапию.

Лишь 5 из наблюдаемых нами 70 детей развивались соответственно возрасту; 18 умерли в результате присоединившейся инфекции в возрасте до 5 лет.

Миоклонически-астатические приступы (по схеме «Лиги по борьбе с эпилепсией» C2; 7A) (акинетические petit mal; синдром Леннокса—Гасто). С недавнего времени принято выделять эту особую форму, отграничивая ее от остальных «малых форм», несмотря на то, что существует много общего в клиническом течении и картине ЭЭГ между этими формами.

Распределение по полу и возрасту. Среди заболевших преобладают маленькие дети и преимущественно мальчики. Верхняя возрастная граница — 10 лет.

Клиническая картина. Она очень многообразна и изменчива. Наблюдается внезапное падение при кратковременном помутнении сознания; нередко лишь непродолжительное подгибание коленей, в сидячем положении часто лишь кивательные движения, иногда явления, похожие на абсанс. Ежедневное число приступов достигает 50; нередко наблюдается тенденция к объединению приступов в статус. В таких случаях наблюдается выраженное и длительное изменение сознания.

Течение и прогноз. Те же, что и при BNS приступах. Причиной данной формы приступов также являются полученные в равном возрасте повреждения головного мозга разной тяжести, чаще всего в перинатальном периоде. Часто наблюдается переход в другие формы (grand mal, психомоторные приступы, фокальные присту-

пы). В большинстве случаев также отмечается значительная резистентность к терапии.

Результаты ЭЭГ-исследований. На фоне замедленной активности выявляются различные формы изменений картины ЭЭГ, включающие многочисленные пиковые потенциалы, острые и медленные комплексы волн, гипсаритмия и гипоаритмиеподобные комплексы.

Абсансы (по схеме «Лиги борьбы с эпилепсией» С 1а; 1 б). Несмотря на наличие довольно типичной симптоматики приступа, существует опасность, что абсанс в течение долгого времени не будет распознан или его проявления будут истолкованы неправильно («озорство», «задумчивость»).

Распределение по возрасту и полу. Болезнь поражает детей раннего возраста, но может возникнуть и в школьном возрасте. Таким образом, колебания возраста могут составить от 3 до 15 лет, по нашим данным, причем наиболее уязвим возраст 5—9 лет. Наблюдения также показали, что страдают чаще девочки. В архиве Университетской клиники детских болезней г. Ростова среди историй болезни за 1961—1967 гг. среди 1500 больных, страдавших приступами судорог церебрального генеза, у 80 (5,3%) был установлен абсанс. Указания на пре- и перинатальные патогенные факторы имелись у 20 детей (у 10 — преждевременное рождение, 3 — из двойни, 4 — перенесенные дети). В перинатальном периоде имел место синдром асфиксии (в 4 случаях), в постнатальном периоде — черепно-мозговая травма (в 6 случаях), менингиты и энцефалиты (в 4 случаях) и интоксикация (в одном случае).

Клиническая картина. Типичной является внезапно наступающая без явлений ауры и также внезапно проходящая потеря сознания со средней продолжительностью 5—20 с, реже до 50 с, которая может повторяться 5—10 раз в день. При учащении приступов (до 100 и более приступов в день) принято говорить о «пикнолепсии». Типичным является застывший взгляд при полуоткрытых веках и закатывание глаз вверх; нередко голова и корпус отклоняются назад.

При так называемом сложном абсансе (по схеме «Лиги по борьбе с эпилепсией» С 1б) наблюдаются одновременно моторные явления (миоклонии в области век, вокруг рта или в области конечностей) или автоматизмы (подобно возникающим при психомоторных приступах). Возможен также «абсанс-статус».

Течение и прогноз. Пикнолепсия чаще поражает девочек; абсансы детей раннего возраста наблюдаются преимущественно у мальчиков. В период, предшествующий половому созреванию, и в период полового созревания часто наблюдаются смешанные формы (абсансы и grand mal); преобладания по полу не установлено. Как правило, в $\frac{1}{3}$ случаев болезнь прекращается до наступления половой зрелости, в $\frac{1}{3}$ случаев сохраняется до зрелого возраста и в $\frac{1}{3}$ случаев переходит в комбинированные формы приступов. Абсансы могут легко провоцироваться с помощью гипервентиляции.

Результаты ЭЭГ-исследований. Данные ЭЭГ имеют решающее значение для распознавания заболевания и наблюдения за его течением, в особенности для установления «абсанс-статуса» («помрачение сознания»). При высокой диагностической результативности в типичных случаях распознаются генерализованные патогномичные комплексы «пик-волна» 3 в секунду. Фоновая активность ЭЭГ редко изменена. При сложных абсансах и смешанных формах возможны abortивные комплексы «пик-волна», общие изменения, медленноволновая активность в затылочной области и множественные пик-волновые комплексы. Из изученных нами 80 историй болезни у 54 больных не произошло перехода в другие формы приступов; у остальных такой переход наблюдался: вначале grand mal, затем абсансы у 9; вначале абсансы, затем grand mal у 5; переход к смешанным формам у 12.

Наши данные, полученные при обследовании этих 80 детей с абсансами, подтвердили значение отягощающих перинатальных факторов в возникновении этого типа приступов и трудности постановки диагноза из-за наличия других типов приступов перед появлением типичных симптомов абсансов и вследствие перехода их в дальнейшем в другие формы приступов.

Среди часто применявшихся средств, препятствующих развитию grand mal, преобладали сукцинамиды; радедорм и эргенил применялись реже. При этом типе приступов были также необходимы частые изменения терапии.

При анализе успеваемости учащихся были получены следующие данные: очень хорошая — 3, хорошая — 16, удовлетворительная — 36, достаточная — 5. Успеваемость на уровне школы для умственно отсталых детей — 12 (15,6%); у одного ребенка отмечено отсутствие способности к обучению. Остальные дети (7 из 80) находились еще в дошкольном возрасте.

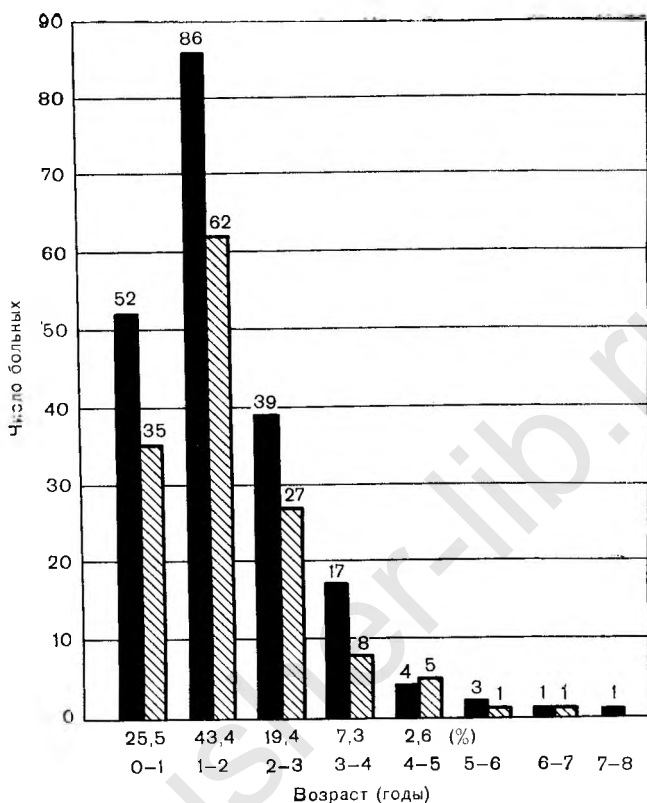
Единичные (случайные) судороги и их связь с эпилепсией и перинатальными повреждениями

Единичные судороги играют в детском возрасте значительную роль. С одной стороны, по характеру протекания приступа и нейрофизиологическим параметрам они должны рассматриваться в качестве «эпилептических приступов»; с другой стороны, их следует отличать от «эпилепсии» как хронического заболевания. Мы имеем дело с явлениями, которые сопутствуют течению другого заболевания, прямо или косвенно затрагивающего головной мозг, и ограничиваются в общем острой фазой заболевания. Однако после таких случайных приступов на почве возникшего поражения головного мозга позднее могут развиваться настоящие хронические церебральные заболевания, характеризующиеся приступами различных типов и форм течения.

Судороги новорожденных. Прежде их относили к разряду случайных судорог, хотя в послеродовом периоде уже нередко могут наблюдаться настоящие эпилептические приступы. Вначале они являются сопутствующими симптомами и следствием травматических или гипоксических кровоизлияний, гипоксии и вызванных ею последующих состояний. В плане дифференциальной диагностики не следует также забывать о возможных нарушениях электролитного, водного, углеводного и белкового обмена, воспалительных или токсических процессах, а также о витаминной недостаточности (например витамин В₆). Решающее значение для раннего распознавания и своевременного лечения имеет обнаружение состояний, связанных с недостатком витамина В₆, фенилкетонурией, болезнью кленового сиропа мочи, галактоземией, гипогликемией. Не менее важны также гиперкальциемия, гипо- и гипернатриемия, а также гипомagneзиемия.

К проблеме фебрильных и инфекционных судорог. Фебрильные и инфекционные судороги — наиболее часто встречающийся диагноз, который ставят при направлении детей, страдающих судорогами, в детскую клинику. Они весьма характерны для детского возраста. Серьезность этих приступов ни в коем случае нельзя преуменьшать; они требуют к себе особого внимания с диагностической, терапевтической и прогностической точек зрения [190].

Распределение по полу и возрасту. Наблюдается явное преобладание мальчиков. Пик заболевания приходится на первый год жизни, после 3 лет простые



43. Фебрильные судороги. Распределение по возрасту и полу. Темные столбики — мальчики, заштрихованные — девочки.

фебрильные судороги практически не встречаются; в таких случаях речь идет об эпилепсии (рис. 43). Комплекс этиологических условий очень сложен: в 20% случаев обнаруживаются предшествующие поражения мозга, чаще всего перинатального характера [190].

Клиническая картина. Принято различать две, хотя и различные в прогностическом отношении, формы инфекционных и фебрильных судорог. В основе обеих форм в большинстве случаев лежит более или менее сильно выраженный отек мозга, который в рамках инфекционной энцефалопатии служит причиной их возникновения.

Неосложненные фебрильные судороги. Их нельзя безоговорочно причислять к группе нозологических форм

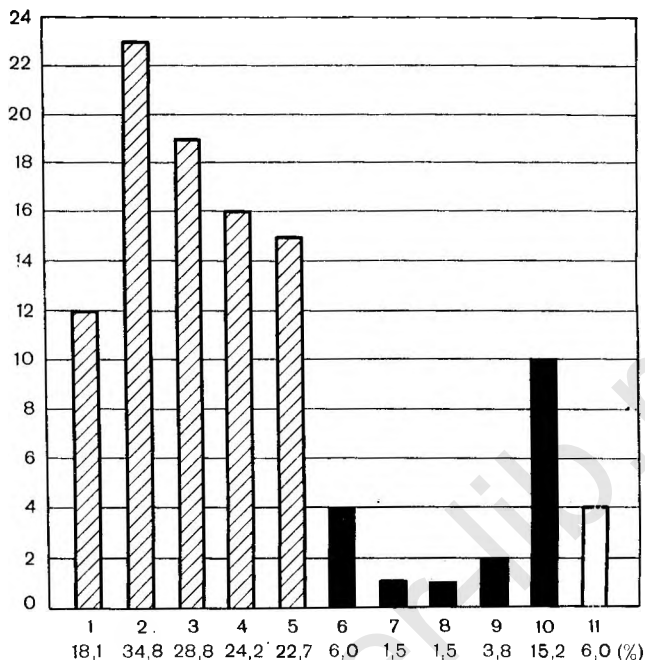
«эпилепсии». Характерны следующие признаки: семейный анамнез, не вызывающий подозрений; анамнез больного, не вызывающий подозрений; непродолжительность приступа; отсутствие фокальных явлений; нормальная ЭЭГ в промежутке между приступами; температура около 39 °С или выше.

Сложные фебрильные судороги. Они вызывают подозрение на наличие картины эпилептического приступа. Характерны следующие признаки: семейный или собственный анамнез больного отягощен приступами и другими нарушениями; продолжение приступов после достижения 3-летнего возраста; длительное протекание приступа, частые рецидивы; возможные фокальные явления (наблюдаемые клинически и на электроэнцефалограмме); патологическая ЭЭГ в промежутках между приступами (генерализованная или фокальная); температура лишь слегка повышена или нормальная.

Что касается типа приступа, то это преимущественно сильные, генерализованные тонически-клонические приступы судорог типа *grand mal*. Тонические или атонические формы встречаются намного реже; фокальные судорожные явления требуют особого внимания при диагностике. Средняя продолжительность приступа колеблется от 1—2 до максимум 15 мин; имеются случаи рецидивов приступов в рамках одного и того же инфекционного заболевания.

Течение и прогноз. В последнее время наблюдается явный пересмотр взглядов в отношении благоприятности прогноза. Даже если инфекционные или фебрильные судороги поначалу кажутся легкими, впоследствии они могут перейти в хроническую форму. В целом более чем в 15% всех случаев следует предполагать такой переход. Поэтому при сложных фебрильных судорогах показано применение длительной противосудорожной терапии. При легких формах лихорадочных судорог достаточно по мере необходимости и в качестве профилактики назначать успокаивающие и жаропонижающие средства.

Результаты ЭЭГ-исследований. Электроэнцефалография приобретает решающее значение именно при дифференциации и оценке течения фебрильных судорог. ЭЭГ не следует регистрировать в течение первой недели после приступа, поскольку вследствие инфекционной энцефалопатии картина биотоков мозга также нарушается и изменяется при обеих формах фебрильных судорог (например, общие изменения). В течение второй

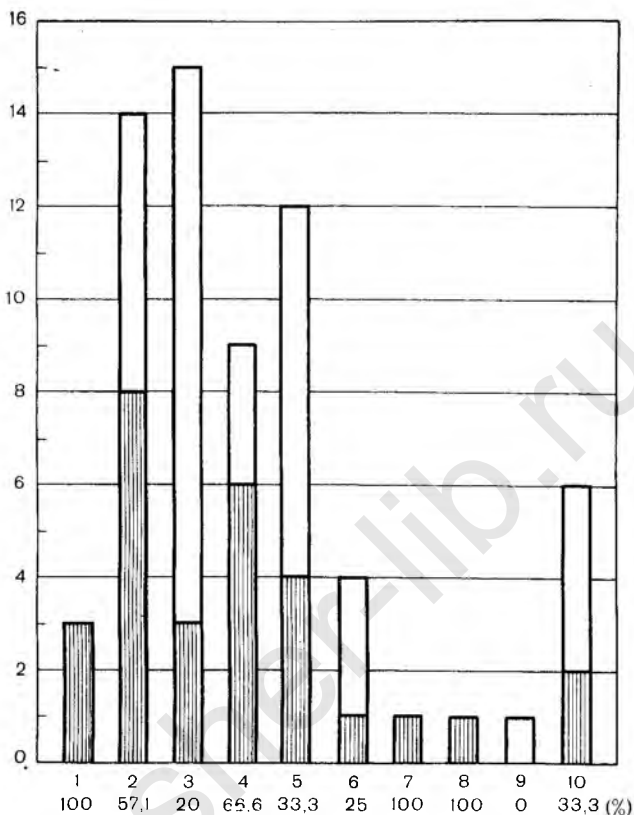


44. Изменения ЭЭГ при фебрильных судорогах.

1 — пограничные результаты основной активности; 2 — незначительные общие изменения; 3 — умеренные общие изменения; 4 — общие нарушения ритма; 5 — пароксизмальные дизритмии; 6 — дельта-ритм; 7 — тетра-ритм; 8 — очаговые нарушения ритма; 9 — очаговые судорожные потенциалы; 10 — разница между потенциалами полушарий; 11 — диффузные судорожные потенциалы при гипервентиляции. Темные столбики — очаговые изменения, заштрихованные — изменения основной активности, светлые — гипервентиляция.

недели заболевания при легких фебрильных судорогах можно регистрировать нормальную ЭЭГ в промежутках между приступами. ЭЭГ со значительными общими изменениями, очаговыми нарушениями или пиковыми потенциалами указывает на тяжелую форму фебрильных судорог. Аналогично клиническому течению, даже если вначале ЭЭГ дает нормальные результаты, при последующих исследованиях в динамике могут быть обнаружены патологические изменения ЭЭГ. Поэтому к прогнозу всех случаев фебрильных судорог следует относиться с большой осторожностью.

Результаты, полученные нами при обследовании 341 больного, почти полностью совпадают с результатами



45. Изменения ЭЭГ при фебрильных судорогах.

Заштрихованная часть — прежние изменения, светлая — нормализация по сравнению с первым контрольным исследованием ЭЭГ. Обозначения см. в рис. 44.

более поздних исследований, проводившихся в ГДР [180]. На рис. 43 показано распределение наблюдавшихся нами детей по возрасту и полу с явным пиком заболеваемости на 2-м году жизни и снижением частоты заболеваний к концу 4-го года жизни; наблюдается явное преобладание мальчиков. У 20 больных имелись предшествовавшие церебральные нарушения пренатального, перинатального и постнатального характера.

Основными причинами, вызвавшими приступы, являлись инфекции верхних дыхательных путей. Что касается повышения температуры как причины приступов, то сле-

дует отметить, что в наших наблюдениях преобладали случаи возникновения приступов при температуре 39°C и выше, причем мы имеем в виду температуру при поступлении ребенка в стационар. Однако эти данные не дают точного представления о фактической температуре тела больных в момент возникновения приступа.

У 228 больных из 341 почти в 90% случаев регистрацию ЭЭГ производили не позднее, чем через 10 дней после возникновения приступа. В 28,9% случаев картина биоэлектрической активности мозга при первом исследовании была патологической. В 3,5% случаев при повторном обследовании больных, ранее имевших нормальную ЭЭГ, были выявлены патологические изменения (рис. 44).

Из 66 больных с патологической биоэлектрической активностью после фебрильных судорог были обследованы 45. В 19 случаях картина биопотенциалов мозга нормализовалась; у 26 больных наблюдались постоянные патологические изменения, но в ходе дальнейших контрольных обследований число детей с нормальными характеристиками ЭЭГ возросло на 17% (рис. 45).

Терапия судорожных приступов церебрального генеза

Основы и принципы противосудорожной терапии. Медикаментозное лечение эпилепсии берет свое начало со времени открытия противосудорожного эффекта солей брома [Лосок, 1857]; следующим достижением в этой области является применение в терапии эпилепсии люминала.

В настоящее время в нашем распоряжении имеется сравнительно широкий набор противосудорожных препаратов, применение которых, в особенности в лечении эпилепсии у детей, позволяет добиться полного или почти полного излечения 70—80% больных. Лишь в относительно редких случаях (около 2%), главным образом при симптоматических приступах, приходится прибегать к нейрохирургическому вмешательству.

Противосудорожные средства, отличающиеся высокой растворимостью в липидах, подвергаются биотрансформации в водорастворимые метаболиты; в этих условиях они лучше выводятся почками. Этот процесс происходит преимущественно в паренхиматозных клетках печени. Почти все противосудорожные средства активизируют биотрансформацию вследствие усиления выработки ферментов (так, использование фенобарбитала при лечении

новорожденных оказывает эффект на ускорение глюконеогенеза (понижение билирубина).

Для понимания механизма действия противосудорожных средств важное значение имеют знания о фармакокинетике этих препаратов, т. е. знание процессов их концентрации и выведения во временном аспекте. Противосудорожные препараты абсорбируются из желудочно-кишечного тракта путем их пассивной диффузии в неионизированной форме. В плазме они частично связываются с белком (например, дифенилгидратоин — на 77%, фенобарбитал — на 52%). Благодаря этому достигается эффект депонирования; уровень их в плазме остается сравнительно постоянным и тем самым достигается увеличение длительности их действия.

Условием любой противосудорожной терапии и разработки ее схемы является точное диагностирование в каждом конкретном случае заболевания. Для этого необходимо после возникновения приступа судорог поместить ребенка в стационар, располагающий соответствующей аппаратурой и опытным персоналом, даже в тех случаях, когда кажется, что приступ является легкой формой фебрильных судорог. При наличии показаний начинают лечение с постепенным изменением дозировки: вначале проводят монотерапию, затем, в зависимости от течения болезни, принимают решение о назначении комбинированных препаратов или о применении комбинированной терапии с использованием отдельных компонентов.

Дозировку необходимо назначать не по схеме, а индивидуально. Прием таблетированных препаратов обычно осуществляется три раза в день, но иногда оказывается достаточным и двукратного приема. Все более широко практикуемый в настоящее время метод определения концентрации противосудорожных препаратов в крови способствует улучшению контроля и повышению надежности лечения.

Важнейшие противосудорожные препараты. В своей практике мы применяли следующие средства:

1) производные барбитуровой кислоты: а) фенобарбитал (лепинал, лепинал-драже); б) метилфенобарбитал (мефитал, мефитал-драже); в) норпсевдоэфедринфенобарбитал (фали-лепсин); г) примидон (лепсирал);

2) гидантоины (фенитоин);

3) сукцинилиды (суксилеп);

4) дифенилазепины (тегретол, тегретал, финлепсин, карбамазетен);

- 5) бензодиазепины: а) диазепам (фаустан); б) нитразепам (радедорм); в) клоназепам (антелепсин);
 6) дипропилацетат (эргенил, дипаркин, конвулекс);
 7) гормональные препараты (АКТГ, глюкокортикоиды — преднизолон, дексаметазон).

Дозировки препаратов указаны в табл. 39.

Т а б л и ц а 39

Противосудорожные средства и их дозировка

Препарат	Лекарственная форма (г)	Доза (на 1 кг в сутки)
Лепинал	Таблетки по 0,1	5—10 мг
Лепиналеттен	» 0,015	5—10 »
Мефитал	» 0,2	5—10 »
Мефиталеттен	» 0,03	5—10 »
Фалилепсин	» 0,1	5—10 »
Лепсирал	» 0,25	15—20 »
Фенитоин	» 0,1	8—12 »
Финлепсин	» 0,2	10—20 »
Антелепсин	» 0,00025	0,1—0,2 »
	» 0,001	0,1—0,2 »
Суксилеп — капсулы	0,25	20—25 »
Суксилеп — капли	0,25 (= 15 капель)	
Радедорм	Таблетки по 0,005	0,5—1,0 »
Конвулекс	» 0,3	20—50 »
Фаустан	» 0,005	
	Ампулы по 0,01	После оказания эффекта: грудным детям — 2—5 мг детям младшего возраста 5—10 мг детям школьного возраста 10—15 мг
Преднизолон	Таблетки по 0,005	2—5 мг
Дексаметазон	» 0,0005	0,3—1,0 »
Прокортан-Д	Ампулы по 25 ЕД *	2—5 ЕД
Синактен-депо	» 0,0001	2—5 ЕД

* 1 мг = 100 ЕД Прокортан-Д.

Побочные действия противосудорожной терапии. При любой медикаментозной терапии в зависимости от применяемого средства и его дозировки, помимо желаемого эффекта, могут возникнуть побочные действия. Противосудорожные препараты не составляют в этом смысле исключения. Однако боязнь нежелательного эффекта чаще всего ведет к неоправданному снижению дозировки препаратов. Ниже рассматриваются возможные побочные

влияния ряда препаратов, возникающие в зависимости от их медикаментозной и органной специфичности.

Наиболее частыми являются побочные действия, оказываемые на центральную нервную систему (утомляемость, сонливость, угнетение психофизиологических процессов, остроты восприятия, памяти, способности сосредоточиться), иногда наблюдаются парадоксальные эффекты и психотические явления. В некоторых случаях имеют место полиневропатии.

Вредные влияния на функцию почек проявляются в виде умеренной гематурии, цилиндрурии, протеинурии, реже в форме классических нефритов или нефрозов.

Влияния на функцию печени следует прежде всего опасаться при назначении гидантоина.

Нарушения гемопоэза наблюдаются довольно редко, причем ведущим симптомом является лейкопения, несвоевременное выявление которой может в конечном итоге привести к панмиелофтизу.

Повреждения кожи и слизистых оболочек проявляются главным образом в виде аллерготоксических кожных реакций (сыпей). Возможно также развитие алопеции и гипотрихозов.

Различные по своей частоте и интенсивности признаки поражения желудочно-кишечного тракта могут проявляться иногда в начале лечения в виде симптомов гастрита. В последние годы чаще наблюдались поражения костной системы [109].

Следует учитывать также возможность возникновения пренатальных нарушений у матерей, связанных с длительным приемом противосудорожных препаратов. Согласно данным Neubert с соавт. (1975), проведение противосудорожной терапии у отцов, также представляет собой соответствующий фактор риска.

Терапия острого приступа судорог церебрального генеза и «эпилептического статуса»

Основное требование состоит в немедленном купировании любого приступа судорог церебрального генеза ввиду опасности возрастания ущерба, наносимого при этом здоровью ребенка, в особенности при увеличении продолжительности приступов и их учащении. Необходимо начать безотлагательное амбулаторное лечение и постараться поместить больного в стационар.

К медикаментозным средствам первой помощи относятся диазепины (фаустан), вводимые внутривенно (детям грудного возраста—2—5 мг, детям младшего возраста—5—10 мг, школьникам—10—15 мг). Их преимуществом является то, что они не вызывают угнетения дыхания и кровообращения, а недостатком—сравнительно малая продолжительность действия, требующая порой повторных инъекций.

Можно также рекомендовать дифенилгидантоин внутривенно (эпанутин); он тоже не вызывает угнетения дыхания и кровообращения. Однако его положительный эффект по сравнению с фаустаном проявляется медленнее. Затем можно рекомендовать внутримышечно фенобарбитал (лепинал) или клоназепам внутривенно (антелесин, ривотрил). В большинстве случаев только после госпитализации дополнительно назначаются сорбитол или маннитол, а также мочегонные средства с целью предупреждения отека мозга. При сохранении резистентности к терапии можно в качестве лечебной процедуры использовать пневмоэнцефалографию, а в случае необходимости—интубационный наркоз с мышечной релаксацией.

Диспансерное обслуживание и психосоциальные проблемы детей, больных эпилепсией

Рамки данной работы позволяют лишь вкратце остановиться на этих вопросах. Каждый ребенок, у которого наблюдаются приступы эпилепсии, должен находиться под постоянным строгим контролем специальных диспансеров для детей, больных эпилепсией. Хорошо себя зарекомендовали так называемые первичные центры при университетских или окружных клиниках педиатрического или невропсихиатрического профиля, располагающих соответствующим опытом и возможностями, а также прикрепление «вторичных центров» к районным больницам, медицинским центрам, поликлиникам или сельским амбулаториям, направляющим своих больных через регулярные, но довольно продолжительные промежутки в «первичные центры», в частности, для проведения электроэнцефалографического и других специальных исследований.

Цель и задачи диспансерного обслуживания в таких центрах заключаются в регулярных контрольных обследованиях; при легком течении заболевания—ежеквартально с обязательной регистрацией ЭЭГ не реже одного раза в год. Через определенные промежутки времени прово-

дятся анализы крови, в основном, для контроля содержания противосудорожных средств в крови, а также наблюдения за психомоторным развитием, способностью к учебе и успеваемостью. Кроме того, диспансеры принимают участие в консультациях по поводу выбора профессии, профессиональной ориентации или направления на учебу для получения профессии, а также устанавливают и поддерживают доверительные контакты с родителями и учителями. Они имеют право выдавать справки об освобождении от занятий физкультурой и проведения прививок, оказывают помощь в адаптации больных в детских садах, школах или специальных учебных учреждениях.

Что касается психического развития детей, страдающих эпилептическими приступами, то в настоящее время установлено, что связанные с этой болезнью нарушения психики раньше несправедливо рассматривались как негативные и что так называемых «эпилептических изменений характера» как самостоятельной клинической картины не существует. При ряде форм приступов невозможно установить существования каких-либо различий в психическом состоянии таких детей по сравнению со здоровыми детьми того же возраста. Форма и степень психических отклонений не в последнюю очередь зависят от степени тяжести органических мозговых нарушений, лежащих в основе эпилептического заболевания. Во всяком случае неоспоримо то, что частые сильные приступы, в особенности серии приступов статусообразного характера, длительные сумеречные состояния приводят к значительному снижению психического и интеллектуального уровня. При выявлении психических отклонений (апатия, раздражительность, нарушения внимания, психотические состояния) необходимо также учитывать возможность побочного действия медикаментов. Уход и наблюдение за детьми в школе требуют особого внимания и тесного взаимодействия между диспансерами, родителями и педагогами [179].

ВРОЖДЕННАЯ ГИДРОЦЕФАЛИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Н. А. Морозова, Э. Роман

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении гидроцефалии в последние годы, она продолжает занимать одно из ведущих мест в патологии центральной нервной

системы детского возраста. Многообразие клинических проявлений водянки мозга — от легких степеней ее до форм, приводящих к полной инвалидизации больного — определяет трудности в терапии этого заболевания и необходимость строго индивидуального тактического подхода в каждом отдельном случае.

Существует большое число различных классификаций гидроцефалии, однако все они оказываются мало пригодными для практического врача. Наиболее удобным и общепризнанным является деление водянки мозга по времени возникновения, активности процесса и т. д. Так, последствия водянки мозга и возможности реабилитации таких больных во многом зависят от времени ее возникновения. С этим связано деление водянки на врожденную и приобретенную. К врожденным ее формам относят те, возникновение которых обусловлено действием неблагоприятных факторов на мозг во внутриутробном периоде и при рождении, хотя первые признаки заболевания могут появляться лишь после рождения ребенка. К приобретенным формам относят случаи водянки, развившейся под влиянием патологии постнатального периода (чаще всего воспалительный процесс). Конечно, деление это до некоторой степени условно.

По форме проявления гидроцефалия может быть пассивной, когда речь идет только о расширенных ликворных пространствах, и активной. Расширение ликворных пространств при этом сопровождается повышенным внутричерепным давлением. Выделение этих форм водянки необходимо, так как пассивная гидроцефалия не требует активного врачебного вмешательства.

По клиническому течению гидроцефалия может быть прогрессирующей (остро или хронически) и компенсированной (стабилизировавшейся). При наличии препятствий на различных уровнях ликворных путей водянка носит название закрытой (окклюзионной), при отсутствии их — открытой (сообщающейся). При преимущественном расширении желудочковой системы гидроцефалия называется внутренней; если преобладает расширение субарахноидальных пространств — наружной.

Этиология. Врожденная гидроцефалия относится к числу полиэтиологических заболеваний. Здесь и причины, вызывающие патологию беременности, и инфекционно-воспалительные процессы, и многие другие факторы. Анализ анамнестических данных больных с гидроцефалией, проведенный в Педиатрической клинике Универси-

гета г. Роста (67 больных) и психоневрологическом отделении НИИ педиатрии АМН СССР (115 больных), позволил выявить, что в подавляющем большинстве случаев (60 и 87 соответственно) имели место патологическое протекание беременности, патологические роды или тяжелое состояние новорожденного в первые трое суток после родов (родовая травма, нарушение мозгового кровообращения, асфиксия). Таким образом, наибольший удельный вес среди причин врожденной гидроцефалии имеют поражения мозга в перинатальном периоде (от 89,5 до 75,6%).

Внутричерепные кровоизлияния, вызывая нарушение осмотических свойств ликвора и возникновение асептической воспалительной реакции на излившуюся кровь, приводят к развитию активной гидроцефалии. Сопутствующая асфиксия, снижая устойчивость нервной ткани к внутричерепной гипертензии, осложняет течение гидроцефалии быстрым нарастанием атрофических процессов.

Еще одной важной причиной развития врожденной гидроцефалии у детей является внутриутробно перенесенная инфекция. Доказана возможность проникновения от матери к плоду как микробной, так и вирусной инфекции. Сродство вирусов к эмбриональным тканям делает их особенно опасными именно в период внутриутробного развития. Гистологические исследования мозга детей с тяжелыми поражениями ЦНС и гидроцефалией обнаруживают в ряде случаев изменения оболочек, сосудистых сплетений, эпандимы желудочков, характерные для текущего воспалительного процесса [29]. Причинами возникновения гидроцефалии могут служить также токсоплазмоз, листериоз, цитомегалия, но они встречаются относительно редко.

В условиях клиники роль в происхождении гидроцефалии у детей, наличия в организме матери нарушений обмена веществ и эндокринных регуляций, а также воздействие на него токсических факторов изучена мало. Есть отдельные сообщения о развитии гидроцефалии вследствие гормональных дисфункций во время беременности, при гипотиреозе, диабете, дисвитаминозе А и т. д. Но эти данные требуют дальнейшего изучения.

Патогенез. В основе патогенетического механизма гидроцефалии, независимо от характера патологических факторов, лежит прогрессирующее повышение внутричерепного давления, обусловленное нарушением баланса между образованием ликвора и его резорбцией.

До настоящего времени вопрос о существовании гиперсекреторных форм гидроцефалии, развивающихся при нарушении секреции ликвора (избыточная секреция), является дискуссионным. С уверенностью говорить о повышении его секреции можно лишь при гидроцефалии, обусловленной папилломой сосудистых сплетений. Удаление папилломы предотвращает развитие процесса, что служит убедительным аргументом в пользу гиперсекреторного характера данной формы гидроцефалии.

Патологическое изменение резорбции может быть результатом нарушения процесса всасывания ликвора — арезорбтивная форма, являющаяся последствием воспалительного процесса.

Развитие гидроцефалии может быть также следствием затруднения движения ликвора от источника его образования к областям резорбции. Так, нарушение циркуляции ликвора, обусловленное наличием препятствий в пределах субарахноидального пространства головного мозга, характеризует открытую форму гидроцефалии. В этом случае сохраняется связь желудочковой системы с субарахноидальным пространством головного мозга.

Врожденная гидроцефалия может возникнуть при окклюзии одного или обоих отверстий Монро, блокаде полости III желудочка, стенозе или окклюзии силвиева водопровода, окклюзий отверстий IV желудочка. Эти формы носят название закрытых, так как при них желудочковая система не сообщается с субарахноидальным пространством.

При выборе наиболее адекватного метода лечения необходимо также считаться и с тем, что при врожденной гидроцефалии у детей чаще всего имеет место нарушение проходимости ликворных коммуникаций одновременно на различных уровнях.

Следует отметить, что при врожденной гидроцефалии часто имеет место сочетание первичной, вызванной начальным этиологическим фактором, симптоматики и вторичной, обусловленной повышением внутричерепного давления. Стойкое повышение внутричерепного давления при гидроцефалии влечет за собой развитие циркуляторной гипоксии и как ее результат — атрофии ткани мозга. Тяжесть первичного дефекта также может усиливаться развитием циркуляторной гипоксии. Атрофические процессы в мозге в этих случаях возникают особенно быстро.

Клиника. Патологические механизмы развития гидроцефалии определяют ее клиническую картину, кото-

рая складывается из первичных изменений, обусловленных воздействием первичного повреждающего агента, и вторичных, связанных уже со стойким повышением внутричерепного давления и развитием атрофических процессов в головном мозге.

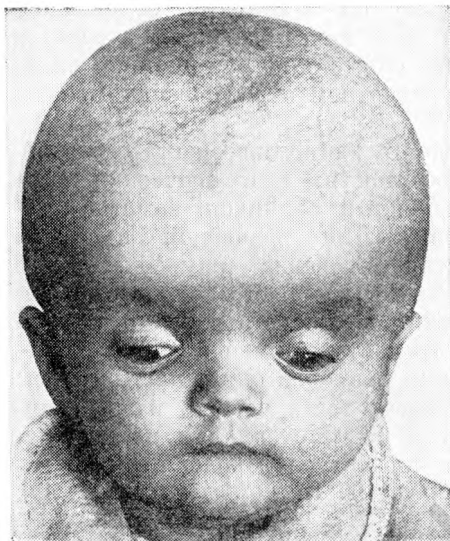
У новорожденных и детей раннего возраста это заболевание имеет свои особенности: патологический рост головы, увеличенный, выпуклый родничок, заметно расходящиеся черепные швы. Для врачебной практики важным является простая проверка внутричерепного давления. В положении сидя у здорового грудного ребенка можно всегда наблюдать небольшое западение родничка. Этот признак не встречается при активной форме гидроцефалии. В отношении размеров окружности головы мы ориентируемся по кривым роста черепа, разработанным И. Брандтом, а также по «Материалам по физическому развитию детей и подростков городов и сельских местностей СССР» (под ред. А. Я. Гольдфельда и др., 1965).

По мере прогрессирования внутренней гидроцефалии наступает диспропорция между мозговым и лицевым черепом, чем и определяется характерное «треугольное» личико ребенка. Стойкая внутричерепная гипертензия приводит к появлению глазной симптоматики — симптом псевдо-Грефе, «феномен заходящего солнца». Изменения глазного дна для детей первого года жизни (до закрытия швов и родничков) не характерны. В некоторых случаях можно видеть полнокровие и извилистость вен. В далеко зашедших случаях заболевания наблюдается тонкая сухая кожа на голове, застойные вены черепа, расширение теменных костей (симптом Тоблера). На рис. 46 и 47 дана фотография больного с врожденной гидроцефалией.

Кроме этих наиболее характерных симптомов, у детей раннего возраста могут наблюдаться общее возбуждение, гиперстезия, режы рвота, «мозговой крик».

Прогрессирующее повышение внутричерепного давления, вызывая атрофические изменения в головном мозге, и в первую очередь в его двигательной зоне, приводит к нарушению формирования моторных функций ребенка (развивается верхний и нижний спастический парапарез; в тяжелых случаях вовлекается черепно-мозговая иннервация).

Говоря о гидроцефалии у детей раннего возраста, следует кратко остановиться на особенностях формирования ликворной системы у недоношенных новорожденных. Со-



46.

Больной Т., 6 мес.
Врожденная гидроце-
фалия.

зревание головного мозга, его морфологических структур желудочковой системы происходит в соответствии с определенными периодами беременности. Woolam (1952), Last (1952), Tompsett (1953) при исследовании головного мозга эмбриона обнаружили значительное расширение желудочковой системы и прежде всего задних рогов. Day (1959) в своих исследованиях показал, что в процессе формирования головного мозга ребенка происходит увеличение «мозгового плаща» (толщины стенки больших полушарий) параллельно с уменьшением размеров желудочков мозга. Grumme с соавт. (1971), Rohmann (1972), Valkeakari (1973) при эхоэнцефалографическом исследовании головного мозга недоношенных поворожденных на первой неделе жизни обнаружили у них большую ширину желудочков, чем это наблюдается у доношенных поворожденных.

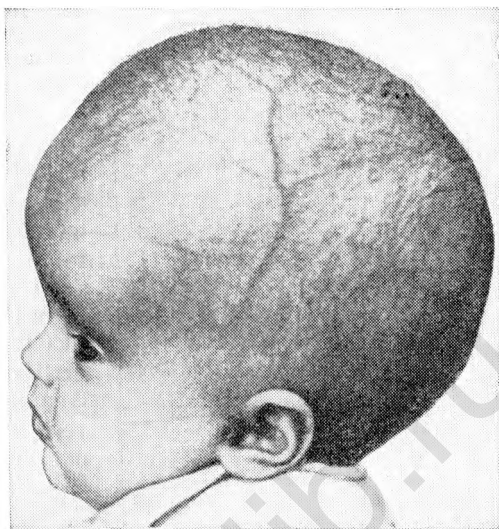
Такая «эмбриональная гидроцефалия недоношенных» определяется незрелостью самого мозга и его ликворной системы на определенном этапе развития ребенка и специального лечения не требует.

На рис. 48—50 приведены нормальные показатели объема желудочков у недоношенных детей.

У детей старшего возраста при закрытых родничках и черепных швах быстро возникают симптомы внутричерепной гипертензии без видимых изменений формы чере-

47.

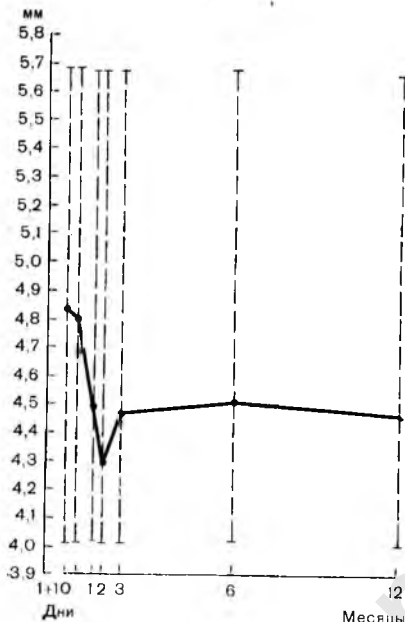
Тот же больной, что
на рис. 46.



па и окружности головы. Появляются сильные головные боли, рвота, изменения со стороны глазного дна в виде застойных сосков зрительных нервов, атрофии зрительных нервов, снижение зрения. В неврологическом статусе быстро возникают атаксия и симптомы, свидетельствующие о развитии патологического процесса в пирамидных путях (изменения мышечного тонуса вплоть до развития спастических парезов, патологические пирамидные знаки).

Первичные изменения в наших наблюдениях характеризовались в основном локальной симптоматикой (гемипарезы, очаговые изменения со стороны черепно-мозговой иннервации). Так же как и коллеги из ГДР, мы редко встречали при гидроцефалии гипоталамо-гипофизарные нарушения: малый рост, ожирение, сахарный диабет и др.

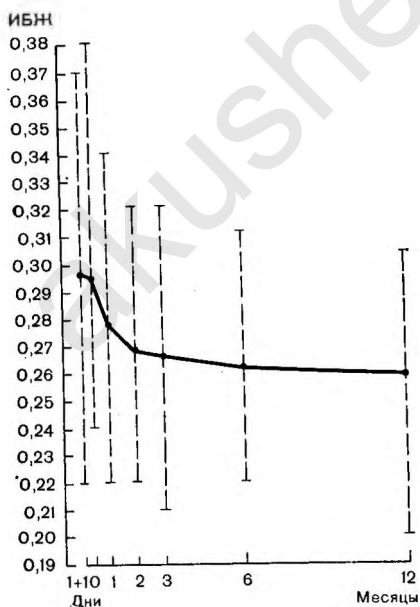
Инструментальная диагностика. Для установления диагноза и стадии заболевания применяются различные методы обследования. Важность подробного и полного сбора анамнеза ребенка, его внешнего осмотра и неврологического обследования не вызывает сомнения. Тем не менее решающее значение при постановке окончательного диагноза имеют инструментальные методы обследования. При врожденной гидроцефалии рекомендуют следующую последовательность применения этих методов.



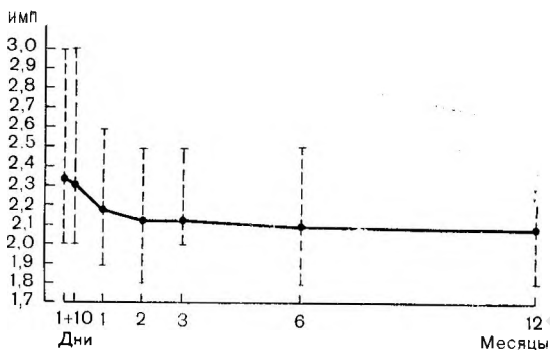
48. Нормальные показатели размеров III желудочка у недоношенных новорожденных.

1. Измерение окружности головы (кривая роста черепа сравнивалась в клинике Университета г. Росток с данными И. Брандта; в НИИ педиатрии АМН СССР для этой цели использовали «Материалы по физическому развитию детей и подростков городов и сельских местностей СССР» под редакцией А. Я. Гольдфельда и др., 1965). Особенно важно контролировать динамику роста головы в первые месяцы жизни ребенка, учитывая ее соотношение с размерами грудной клетки.

2. Трансиллюминация черепа (диафаноскопия). Этот метод исследования позволяет выявить степень атрофии мозга ребенка. При толщине стенки больших полушарий менее 15 мм можно выявить просвечивание в лобных и затылочных отделах черепа. Этот метод применим у детей раннего возраста. Он доступен широкому кругу практических врачей и поэтому имеет большое практическое значение.



49. Нормальные показатели индекса бокового желудочка (ИБЖ) у недоношенных новорожденных.



50. Нормальные показатели индекса мозгового плаща (ИМП) у недоношенных новорожденных.

3. Рентгеновские снимки черепа в двух плоскостях. У детей раннего возраста этот метод позволяет выявить размерные соотношения различных отделов черепа, а также состояние черепных швов.

4. Эхоэнцефалография. В настоящее время это один из важнейших методов исследования. Простота его выполнения, полная безопасность для ребенка выдвигают его на первое место, особенно в амбулаторной (поликлинической) практике. Применение этого метода позволяет проводить контроль за оперированными больными детьми, больными, находящимися на консервативном лечении с целью оценки эффективности проводимой терапии. Для детского возраста нормальными являются следующие показатели эхоэнцефалографического исследования:

III желудочек мозга:	
в грудном возрасте	4—5 мм
в раннем детском возрасте	4—5 »
в школьном возрасте	4—7 »
Индекс бокового желудочка мозга:	
нормальный показатель	0,24—0,27
предельное значение	0,28—0,31
патологический показатель	выше 0,32
Индекс мозгового плаща: патологический при значении выше	2,3

5. Электроэнцефалография. Метод имеет вспомогательное значение, так как не выявляет степени тяжести основного заболевания. Общее замедление отвечающей возрасту базисной активности является результатом по-

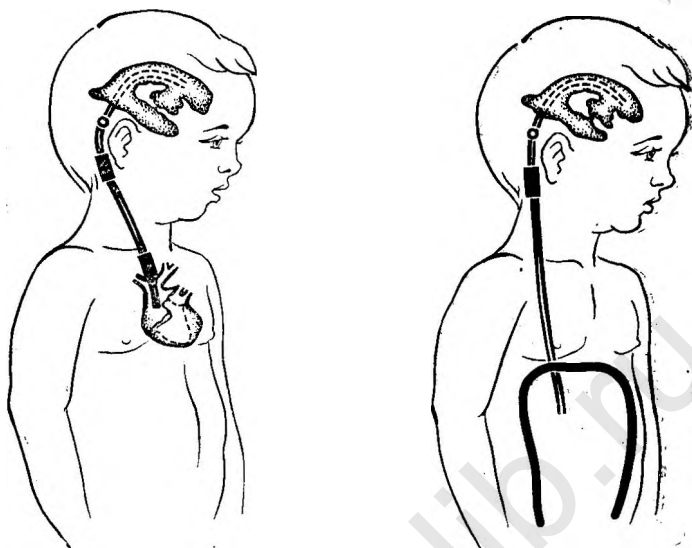
вышенного внутричерепного давления. Данный диагностический метод имеет большое значение при обследовании детей с умеренно выраженными формами гидроцефалии, которые поддаются консервативной терапии. В этих случаях можно выявить повышенную судорожную активность коры, что имеет значение при назначении терапии. Очаговые изменения на ЭЭГ возможны после проведения хирургического лечения на стороне операции.

6. Исследование ликвора. Исследование ликвора при врожденной гидроцефалии имеет важное значение с точки зрения исключения воспалительного процесса. В. Р. Пурин в своих исследованиях установил, что состав ликвора при гидроцефалии не имеет каких-либо характерных признаков. Понятие «разведенный ликвор» при гидроцефалии, приводимое рядом авторов, не имеет каких-либо характерных признаков. Так, при наблюдении 35 больных с активными формами гидроцефалии, подвергшихся оперативному лечению, ни в одном случае мы не находили пониженное содержание белка в ликворе. Определение состава ликвора (содержание белка, клеточный состав) необходимо для решения вопроса о возможности проведения оперативного лечения. При содержании белка более 200 мг/100 мл и появлении нейтрофилов от хирургического лечения следует воздержаться из-за опасности обострения воспалительного процесса.

Выше мы перечислили методы, легко осуществимые и в большинстве своем полностью безопасные для ребенка. Обычно их бывает вполне достаточно для постановки диагноза и выбора наиболее адекватного метода лечения, особенно в случаях гидроцефалии с легким течением. Методы исследования, которые мы приводим ниже, могут быть использованы только в специализированных учреждениях и когда трудно поставить диагноз.

7. Миелосцинтиграфия. Введение радиоизотопного препарата технеция путем поясничной аппликации и последующая его регистрация дает четкое представление о динамике ликворообращения. Этот метод может быть также использован для диагностики нарушений проходимости шунтирующих систем после операции.

8. Пневмоэнцефалография (пневмовентрикулография). Введение воздуха при спинномозговой пункции может дать представление о проходимости ликворной системы и характере водянки (открытая или закрытая). Наличие воздуха в желудочках мозга дает представление о степени атрофии вещества мозга.



51. Схема расположения вентрикулоатриального шунта.

52. Схема расположения вентрикулоперитонеального шунта.

9. Компьютерная томография. Этот метод позволяет получить, как правило, самую исчерпывающую информацию. Применяется в тех случаях, когда диагностика с помощью изложенных выше методов исследования затруднена.

Лечение. В настоящее время существует два наиболее распространенных метода лечения врожденной гидроцефалии: консервативный и хирургический. Среди методов хирургического лечения в последние годы основное место занял метод хирургической имплантации в организме ребенка шунтирующих систем различной консистенции с целью отведения ликвора в различные системы и полости организма. Чаще всего таким местом является правое предсердие или брюшная полость (рис. 51, 52). При сравнении результатов таких операций Herzog, Gruber и Jenny сделали вывод, что предпочтение следует отдавать вентрикулоперитонеальному анастомозу, который имеет перед вентрикулоатриальными следующие преимущества:

1) введение перитонеального катетера проще, и продолжительность операции в целом короче;

2) смена перитонеального дренажа связана с меньшими осложнениями;

3) дистальные осложнения при дренаже менее опасны.

Методика оперативного лечения в настоящее время хорошо отработана, и нет необходимости останавливаться на ней подробно. Наш собственный опыт, а также опыт зарубежных специалистов свидетельствует об эффективности этих операций. При отсутствии первичных поражений ЦНС, о чем говорилось выше, можно надеяться, что после оперативного лечения ребенок будет здоров и сможет обучаться в общеобразовательной школе.

Показания для операции шунтирования в каждом отдельном случае следует решать индивидуально. Необходимо стремиться к тому, чтобы все больные с гидроцефалией были своевременно осмотрены специалистами с тем, чтобы на основании кривой роста черепа, данных специального обследования (предпочтение следует отдавать эхоэнцефалографии) и клиники заболевания можно было бы решить вопрос об адекватном методе лечения. В ГДР принципиально отвергается предварительный отбор больных для операции. Решение о проведении операции анастомоза всегда принимается очень быстро с тем, чтобы использовать возможности для реабилитации и ухода за детьми. Мы придерживаемся несколько иной точки зрения. До настоящего времени все еще остается довольно высоким процент осложнений после шунтирования (от 16 до 66). Сами по себе осложнения зачастую приносят больным большие страдания, нежели само заболевание. Назначая хирургический метод лечения, мы придерживаемся разработанных нами ранее показаний к оперативному лечению с учетом индивидуальных особенностей каждого отдельного больного (течение заболевания, прогноз на будущее).

Больные с тяжелыми и в общем нетрудными в диагностическом плане формами гидроцефалии рано или поздно попадают к специалистам. Однако известно, что почти в половине случаев врожденная гидроцефалия имеет легкое и среднетяжелое течение. Лечение таких больных хирургическими методами, с нашей точки зрения, нецелесообразно. Чаще всего это больные, перенесшие легкую асфиксию. Рост окружности головы превышает у них норму на 1—3 см. Несмотря на то что темпы роста черепа незначительные, процесс этот идет длительно и полной компенсации может не наступить даже к 5—6 го-

дам жизни. Дети умеренно отстают в психомоторном развитии, особенно в формировании двигательных навыков. Они отличаются повышенной возбудимостью, расторможенностью. Кроме того, медленно текущая гидроцефалия нередко сопровождается развитием судорожного синдрома, о чем свидетельствуют данные ЭЭГ. У некоторых детей уже на первом году жизни удается выявить повышенную судорожную готовность.

Эхоэнцефалографическое исследование у всех таких больных выявляет умеренное расширение III желудочка (до 11—14 мм), расширение и расщепление М-ЭХО, прижатые пульсирующие импульсы, что свидетельствует о внутричерепной гипертензии. Мы считаем, что в этих случаях возможно ограничиться консервативной терапией, которая способна вызвать значительное снижение внутричерепного давления. В настоящее время с целью дегидратации могут быть использованы глицерол, глицерин, изосорбит, маннитол, фурасемид, триампур и т. д. Наиболее подходящим препаратом этой группы является ингибитор карбоангидразы — диакарб (ацетазоламид), не только выводящий жидкость из организма, но и тормозящий образование ликвора сосудистыми сплетениями. Препарат назначается из расчета 70—80 мг на 1 кг массы тела ребенка в сутки в 2—3 приема. В большинстве случаев диакарб хорошо переносится и даже при длительном применении не вызывает побочных явлений. В единичных наблюдениях отмечалось снижение аппетита, расстройство стула, общая вялость. В этих случаях приходилось подбирать другие препараты. Следует помнить, что диакарб способствует выведению из организма ребенка солей натрия, поэтому совершенно необходимо сочетать его с препаратами калия (панангин, оротат калия, калиевая диета) и натрия (раствор бикарбоната натрия). Кроме дегидратационной терапии, по показаниям необходимо проводить симптоматическую терапию: противосудорожную, противовоспалительную, стимулирующую и седативную.

Результаты, осложнения, долгосрочный прогноз. Результаты, осложнения и долгосрочный прогноз при хирургическом методе лечения гидроцефалии мы представляем на материале двух клиник: наблюдения за 80 больными (1965—1974 гг.) клиники г. Ростова и за 35 больными, оперированными в НИИ педиатрии АМН СССР с 1969 по 1974 гг. В качестве имплантируемых систем в первом наблюдении использовались клапаны типа Шпиц—Холь-

тера и Пуденц—Хейера, во втором — типа Пуденц—Хейера и клапаны отечественной конструкции.

	ГДР	СССР
Число оперированных детей	80	35
Число детей, у которых потребовалась повторная операция	40	27
Число умерших детей	24	14
Число детей без повторных ревизий	16	—

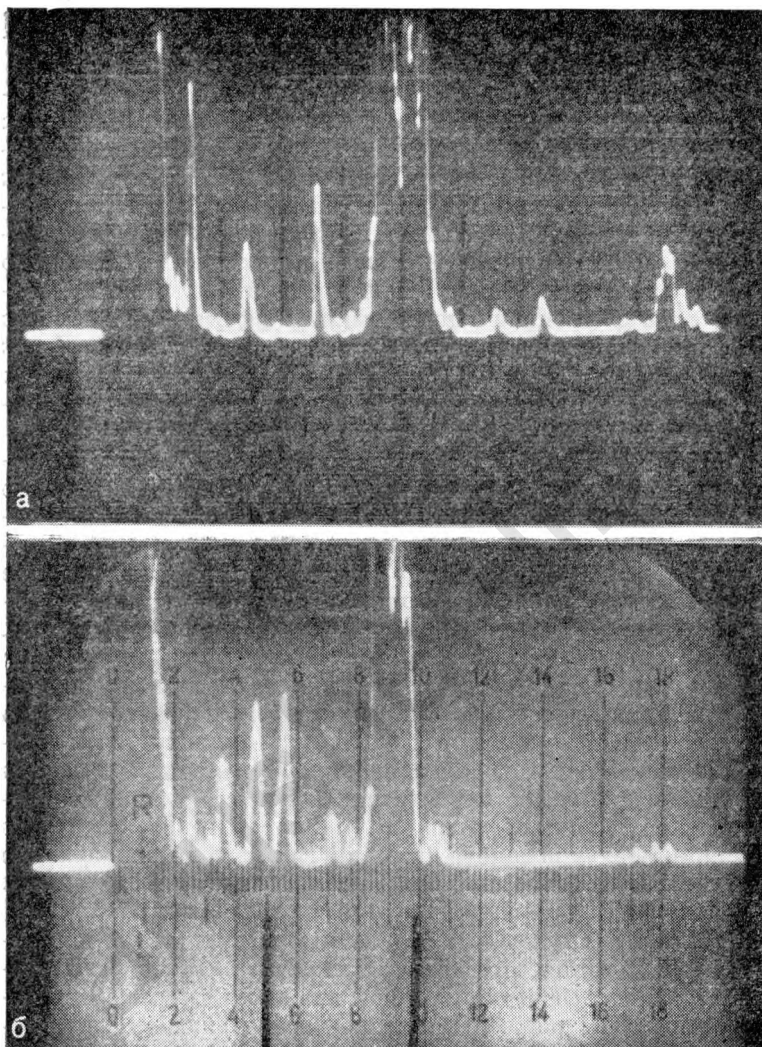
Возраст детей в клинике г. Ростка был от 1 года до 7 лет, в НИИ педиатрии АМН СССР — от 29 дней до 3 лет. Половые различия в группах больных были незначительными. В первом наблюдении число мальчиков и девочек было одинаковым; во втором наблюдении преобладали мальчики (26 из 35).

Повторные ревизии шунтирующей системы были связаны с двумя причинами. Во-первых, из-за перемещения сердечного катетера в верхнюю полую вену в связи с ростом ребенка (в наших наблюдениях такие ревизии были проведены во всех 35 случаях). Во-вторых, из-за развития различного рода осложнений. В этих случаях были возможны повторные ревизии у одного и того же больного.

Причины осложнений после имплантации шунтирующей системы, потребовавшие повторных ревизий, касались в основном нарушения работы шунтирующей системы: закупорки ее на разных уровнях, рассоединения частей системы, разрыва катетера. В наших наблюдениях это осложнение отмечено у 14 больных. С меньшей частотой наблюдались осложнения инфекционно-воспалительного характера: септический эндокардит, генерализованный сепсис, местное нагноение.

После оперативного вмешательства дети находятся под постоянным наблюдением: проводится неврологическое и офтальмологическое обследование, а также контроль со стороны дефектолога. В клинике г. Ростка одним из важнейших методов контроля за состоянием больных с гидроцефалией после операции стало экзоэнцефалографическое обследование. Уже через 2 мес после операции наблюдается явное уменьшение размеров желудочков и нормализация внутричерепного давления (рис. 53).

Наше наблюдение касается больного, имевшего к моменту операции толщину стенки больших полушарий не более 1,5 см. Через 1½ года после операции при повтор-



53. Эхоэнцефалограмма.

а — до операции; б — через 2 мес после операции вентрикулоатриального шунтирования.

ной ревизии ему была сделана пневмоэнцефалограмма, на которой толщина стенки больших полушарий уже достигала 4—5 см.

В последние годы мы широко использовали метод эхоэнцефалографии у детей с гидроцефалией, находящихся на консервативном лечении. Эту группу больных составили 30 детей. Критерием положительного эффекта терапии являлась нормализация роста головы ребенка и положительная динамика при эхоэнцефалографическом исследовании. У 18 больных на эхоэнцефалограмме выявлено уменьшение размеров III желудочка и снижение признаков внутричерепной гипертензии. Эффект стабилизации внутричерепного давления у них довольно стойкий (срок наблюдения 2 года). Двенадцать больных продолжают получать дегидратационную терапию под контролем эхоэнцефалографии.

Исследование детей, оперированных по поводу гидроцефалии, в катамнезе в наших наблюдениях позволило установить, что у 11 больных имеются минимальные психоневрологические отклонения, которые касаются в основном особенностей их эмоциональной сферы: повышенная возбудимость, неустойчивость внимания, быстрая утомляемость при удовлетворительной механической памяти. Двигательные неврологические нарушения выявлены у 4 больных. В одном наблюдении — это проявление правостороннего гемипареза как следствия перенесенного в родах кровоизлияния, у 3 больных — нижний спастический парез в разной степени выраженности. Только в 4 наблюдениях состояние психической сферы можно признать неудовлетворительным (один ребенок обучается во вспомогательной школе, трое других вообще не подлежат обучению). Остальные дети школьного возраста обучаются в общеобразовательных школах (10 детей).

Ниже мы приводим отдаленные результаты хирургического лечения по данным клиники г. Ростова. Интеллектуальное развитие детей оценивалось врачами и родителями. В 27 наблюдениях оно было расценено как нормальное, у 6 больных отмечалось небольшое замедление, 5 детей имели существенные отклонения от нормального развития. Соответственно возрасту 15 детей могли поступить в школу. Они обучались в следующих учебных заведениях:

Полная средняя политехническая школа	— 10
Полная средняя политехническая школа для детей с двигательными нарушениями	— 3

Школа для дефективных детей	— 1
Школа для дефективных детей с двигательными нарушениями	— 1

Двадцать три ребенка были в возрасте для детских яслей и детских садов; 17 из них посещали эти детские учреждения, а 6 больных из-за физического и психического отставания не могли их посещать.

ПРИНЦИПЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ ГРУППЫ РИСКА

Ю. Кюльц, Б. В. Лебедев, Б. Вестфаль, Д. Швевке

В последние десятилетия удалось значительно снизить смертность грудных детей. Так, в 1890 г. она составляла в Германии около 230 на 1000 живорожденных, в 1959 г. в ГДР — 32,4%, в 1975 г. — 17,4, а в 1980 г. — около 13 на 1000 живорожденных. Таким образом, смертность грудных детей в ГДР в настоящее время приближается к минимальным значениям (8 на 1000 живорожденных), которые зафиксированы в скандинавских странах, Нидерландах и Швейцарии.

Смертность грудных детей складывается из ранней и поздней смертности. Под ранней смертностью мы понимаем процент грудных детей, умерших в период с момента рождения до 7-го дня жизни. Поздняя смертность включает процент детей, умерших с 8-го дня жизни до конца первого года жизни.

Успехи в снижении смертности грудных детей достигнуты в первую очередь за счет снижения поздней смертности. Раннюю смертность удалось снизить лишь незначительно. Причины ранней смертности связаны в первую очередь с преждевременными родами, достигающими в настоящее время в ГДР 7% от всех родов, и их осложнениями, а также с пороками развития.

Значение охраны здоровья беременных при наличии факторов риска

Тщательное наблюдение за беременными с целью раннего выявления факторов риска со стороны матери и ребенка является важнейшей задачей женских консультаций. В табл. 40 приведены основные факторы риска с точки зрения акушерства и педиатрии. После установления

I. Семейные

1. Неврологические заболевания у других детей
2. Длительность стерильного периода больше 5 лет
3. Спонтанные аборт (два и больше)
4. Выкидыши (два и больше)

II. Беременность

1. Возраст матери менее 18 и более 40 лет
2. Инфекционные заболевания во время беременности (в том числе вирусные инфекции)
3. Другие заболевания матери
 - а) диабет
 - б) гипертиреоз
 - в) нефропатия
 - г) неукротимая рвота беременных
 - д) сердечно-легочная недостаточность
 - е) патология почек
 - ж) болезни печени
 - з) гематологические заболевания
 - и) другие заболевания (сифилис, туберкулез, токсоплазма, листериоз, аномалии скелета и др.)
4. Лекарственная терапия во время беременности
5. Профессиональные вредности (радиоактивность, вибрация, химические реагенты и др.)
6. Хирургические вмешательства, наркоз
7. Несовместимость по группе крови, резус-фактору
8. Маточное кровотечение
9. Гидрамнион
10. Беременность многоплодная
11. Нарушение сроков беременности (менее 37 и более 42 нед)
12. Внутриутробная гипотрофия и недостаточность плаценты
13. Эклампсия, токсикоз беременных
14. Стресс на протяжении беременности
15. Алкоголизм
16. Травмы матери во время беременности

III. Роды

1. Домашние роды
2. Патология плаценты
 - а) предлежание плаценты
 - б) placenta previa
 - в) преждевременная отслойка плаценты
 - г) тугое обвитие пуповины
 - д) выпадение пуповины
 - е) узлы и опухоли пуповины
3. Патология родовой деятельности
 - а) слабость
 - б) длительные роды
 - в) стремительные роды
 - г) преждевременное отхождение вод (сухие роды)

4. Патология родовых путей (сужение таза)
5. Неправильное положение плода (ножное, ягодичное, поперечное)
6. Инструментальные роды (щипцы, вакуум-экстракция)
7. Оперативные роды (кесарево сечение)
8. Роды близнецами

IV. Период новорожденности

1. Асфиксия, оценка по шкале Апгар менее 7 баллов
2. Желтуха новорожденных
3. Гипогликемия
4. Тяжелый или хронический ацидоз
5. Серьезные инфекции периода новорожденности (менингоэнцефалит)

V. Ребенок

1. Масса тела менее 2000 г или более 4000 г
2. Окружность головы менее 32 см (при нормальной массе тела)
3. Выписан из роддома после 7-го дня

VI. Другие

факта наступления беременности (гинекологическое обследование, измерение ректальной температуры до вставания с постели, иммунологическое подтверждение беременности, гормональный тест на беременность, подтверждение беременности ультразвуковым методом) проводят подтверждение жизни плода электрофизиологическими методами (эхокардиография, фонокардиография, косвенная и прямая внутриутробная электрокардиография, аускультация сердечных тонов плода). Особенно большое значение приобретают методы ультразвуковой диагностики, которые следует рассматривать как основные в охране здоровья беременных. Это относится и к раннему периоду беременности (до 20-й недели). С помощью соответствующих контрольных исследований (с 30-й до 34-й недели беременности) можно своевременно определить нарушения внутриутробного развития плода.

Благодаря проведению электрофизиологических и лабораторных исследований до родов, во время родов и после них (кардиотокография, синхронный микроанализ крови плода и матери, внутренняя и наружная токометрия), а также путем применения психопрофилактических методов с целью уменьшения болей при родовых схватках удалось достичь существенного прогресса в родовспоможении. Своевременное распознавание возникновения осложнений при беременности (ЕРН-токсикоз беременно-

сти)¹ и возможность предупреждения самой тяжелой формы токсикозов беременности — эклампсии, своевременное распознавание, профилактика и лечение сердечных заболеваний, заболеваний мочевого тракта, гематологической патологии и эндокринных нарушений, особенно сахарного диабета у матери, а также своевременное распознавание возможных внутриматочных инфекций позволили добиться еще больших успехов. Это в равной мере относится к диагностике, профилактике и лечению несовместимости по группам крови.

Все возрастающее значение приобретает для родовспоможения и клиническая генетика, так как возникновение болезней у 4—6% новорожденных обусловлено генетическими причинами. В этой связи все большее значение придается медико-генетическим консультациям, а также внутриутробной диагностике.

Распознавание, учет и охрана здоровья детей группы риска после возникновения предродовых, родовых и послеродовых нарушений

За последние 30 лет были разработаны различные по своей методике многочисленные способы учета, диспансеризации и контроля за состоянием плода и ребенка, у которых предполагается наличие внутриутробных, интранатальных или постнатальных нарушений развития. Используемые при этом многообразные методы включают в себя исследования как общего (скрининга), так и подробного изучения поведения. Наблюдается стремление разработать простые схемы, приемлемые для практического применения при наличии достаточно информативных показателей.

Огромное значение для решения чрезвычайно важной задачи по учету, контролю и наблюдению за детьми с факторами риска имеет тесное сотрудничество между акушерами и педиатрами, в особенности между специалистами родильных домов и специализированных педиатрических и неврологических, а также психоневрологических лечебных учреждений, с обязательным представлением всем сотрудничающим учреждениям данных о протекании беременности, о внутриутробном, родовом и послеродовом состоянии плода и ребенка с оценкой родов и натального периода. Особое значение имеет улучшение специального

¹ Е — отеки, Р — протеинурия, Н — гипертония.

первичного ухода за новорожденными в родильных домах.

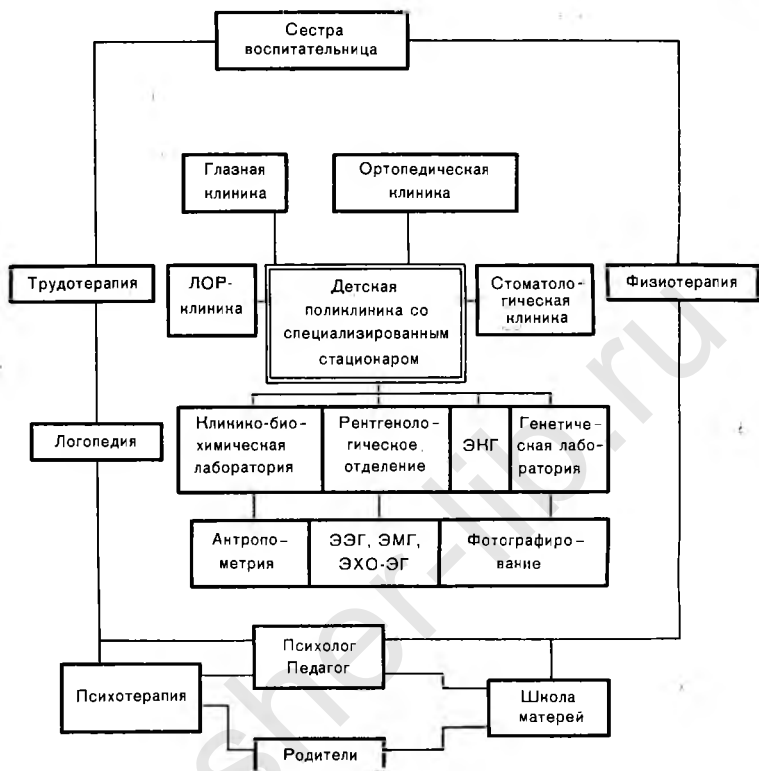
Помимо этого, важную роль играют также женские консультации и их равномерное распределение на территории страны, которое связано с правильным распределением обычных детских консультаций, с одной стороны, и специальных детских консультаций для недоношенных детей и детей с другими факторами риска, с другой стороны.

Организация и принципы работы специальных диспансеров для детей с факторами риска

Весьма желательные, но практически невыполнимые программы-максимум для учета, контроля и наблюдения за детьми с факторами риска и чрезвычайно необходимые программы-минимум (скрининг) требуют разработки промежуточной системы для применения ее на практике на основе богатого опыта, накопленного за последние годы. Такая система должна включать в себя многие важные для практического использования аспекты. Пользуясь классифицированным каталогом факторов риска, с помощью этой системы можно проследить за развитием детей с факторами риска в первые недели, месяцы и годы жизни. Эта система дает возможность получить документальные данные и обеспечить принятие мер, необходимых для своевременного контроля и лечения.

В специальном диспансере для детей с факторами риска обязательно должны работать педиатры, имеющие специальную подготовку и опыт работы с детьми, страдающими неврологическими заболеваниями, а также физиотерапевты, прошедшие специальную подготовку по диагностике и терапии церебральных нарушений. Помимо этого, большое значение для общего умственного и речевого развития неполноценных детей имеет тесное сотрудничество с отделением функциональной диагностики, где могут выполняться ЭЭГ, ЭМГ, ЭХО-ЭГ, а также со специалистами по заболеваниям внутренних органов (в том числе отоларингологами и офтальмологами). Необходимо сотрудничество с ортопедами, прошедшими соответствующую специализацию и с педагогами, в особенности с имеющими специальную подготовку по реабилитации неполноценных детей с целью улучшения у них умственного и речевого развития (рис. 54).

Первая модель, созданная в ГДР для наблюдения и обследования грудных детей и детей младшего возраста



54. Основы «Эрфуртской модели» наблюдения за детьми группы риска.

с замедленным развитием, принадлежит Rautenbach (1970). В дальнейшем она была усовершенствована и сейчас применяется в модифицированном виде в педиатрической клинике Университета г. Ростока.

Специалисты из ГДР [184] рекомендуют проводить первичное обследование детей с факторами риска уже во время пребывания в отделении для новорожденных или в отделении для недоношенных детей соответственно на 40-й неделе с момента зачатия (для детей, родившихся в срок), затем на 2—3-й неделе жизни. При выписке из клиники все дети с факторами риска получают назначение на специальный прием в определенный день.

Первое контрольное обследование в ГДР рекомендуют проводить в возрасте от 3 до 4 мес, второе — в возрасте от 6 до 7 мес, третье — в возрасте 12 мес. Если развитие ребенка до этого времени протекало соответственно возрасту, то его снимают с учета. В случае неадекватного для возраста ребенка развития его продолжают вызывать на прием через каждые 2—4 мес в «особые приемные часы». Одновременно родители детей с факторами риска уже при выписке получают программу упражнений по Войту для регулярных домашних занятий.

Программа обследования во время специальных приемных часов включает в себя сбор анамнеза больного и родителей, исследование психомоторного развития, определение массы тела, длины тела, объема головы, размеров родничка и оценку прорезывания зубов соответственно возрасту ребенка с назначением специальных физиотерапевтических, ортопедических, офтальмологических, оториноларингологических или педиатрических мер коррекции.

Целенаправленно производятся изучение нарушений развития скелетного аппарата и проверка зрения и слуха. Одновременно обследуются тазобедренные суставы на предмет возможного их вывиха. В случае подозрения на вывих бедра делают обзорный рентгеновский снимок в области тазобедренных суставов. Дети, в отношении которых возникают сомнения, проходят полное обследование в стационаре, причем обязательная программа обследования включает ЭЭГ, ЭХО-ЭГ, ЭМГ, рентгенологическое, лабораторное и биохимическое исследование.

Во всех крупных городах СССР в родильных домах выделены специальные палаты для детей «группы риска». Эти дети наблюдаются педиатром, обученным методам диагностики и лечения новорожденных с патологией нервной системы. При благоприятном течении периода новорожденности ребенка выписывают под наблюдение районного педиатра с обязательным контрольным осмотром детским невропатологом. При наличии показаний новорожденного ребенка на 5—7-й день жизни переводят в специализированное неврологическое отделение или в отделение патологии новорожденных, где для детей с поражением нервной системы выделены специальные палаты. В дальнейшем ребенок поступает в неврологическое отделение для детей раннего возраста или его выписывают домой под наблюдение невропатолога детской поликлиники. Согласно положению о диспансерном на-

блюдении дети с неврологической патологией осматриваются не реже одного раза в месяц в первом полугодии, один раз в два месяца во втором полугодии и один раз в квартал на втором году жизни.

Неврологическое обследование детей грудного возраста, родившихся недоношенными и доношенными

В основе этих обследований лежит изучение моторики и рефлексов. При этом не только вызываются некоторые специальные рефлексy, но и определяются специфические и комплексные моторные реакции.

Проверяют наличие следующих рефлексов: шагового, рефлекса ползания, асимметричного и симметричного тонических шейных рефлексов, тонического лабиринтного рефлекса, рефлекса Моро и т. д.

Исследуют тонически-миостатические рефлексy, которые обычно выявляются, начиная с 36-й недели с момента наступления беременности. Проверяют ладонные и подошвенные хватательные рефлексy, шаговый рефлекс (рефлекс Бабинского является частью шагового рефлекса), рефлекс магнита (нажатие на подошву согнутой ноги вызывает медленное вытягивание, продолжающееся во время контакта с кожей), ладонно-подбородочный рефлекс, рефлекс Бабкина, поисковый рефлекс, рефлекс Галанта, рефлекс надпереносья, хоботковый рефлекс, рефлекс мигания.

У новорожденных определяются кожные рефлексy на животе, анальный рефлекс. В дальнейшем по мере развития ребенка проводит пробы на разгибание шеи, на тракцию, на отсутствие шейной выпрямляющей реакции, на флексорную спастичность рук, на экстензорную спастичность ног, на спазм приводящих мышц.

При неврологическом обследовании грудных детей и диспансерном наблюдении детей с факторами риска главным прежде всего является раннее распознавание двигательных нарушений (в том числе церебрального паралича), судорожного синдрома, нарушений психического и речевого развития.

Среди факторов риска перинатального периода ведущая роль принадлежит кислородной недостаточности, которая особенно часто наблюдается в процессе родов. В СССР для ее обозначения применяются разные термины: «асфиксия», «гипоксия», «аноксия».

Литтль, описавший впервые в 1861 г. одну из форм

Детского церебрального паралича, также первым указал на возможность неблагоприятного воздействия асфиксии на нервную систему. В дальнейшем асфиксию рассматривали лишь в качестве фактора, который может вызвать кровоизлияние при рождении. Однако важным является изучение не только тяжелой асфиксии, приводящей к грубым органическим изменениям мозга, но и ее легких и среднетяжелых форм.

В литературе имеются указания на неблагоприятное влияние асфиксии в родах на ряд показателей нервно-психического развития. Отмечено также, что асфиксия может нарушить развитие моторики, речи. Л. Д. Долгина и А. Д. Дейнина (1957) наблюдали детей первого года жизни, перенесших асфиксию, и отметили у них нарушение сна, беспокойное поведение, повышенную моторную возбудимость. Б. В. Лебедев и Ю. И. Барашнев (1959) у 68% детей, которые перенесли асфиксию при рождении, в возрасте 7—10 лет выявили различные нарушения поведения: необычайную подвижность, легкую возбудимость, суетливость, быструю утомляемость, плаксивость, плохой сон и т. д. Указанная группа детей представляла трудности в смысле воспитания как в семье, так и в школе; дети плохо поддавались педагогическим воздействиям.

Влияние асфиксии может быть достоверно оценено только путем длительного динамического наблюдения за особенностями развития детей, начиная с момента рождения. Такое исследование было проведено группой сотрудников НИИ педиатрии АМН СССР, в которую входили педиатр, невропатолог, психиатр и психолог. Была обследована катамнестически с момента рождения группа, состоящая из 170 детей. В работе был сделан акцент на изучение особенностей психического обследования, в том числе оценивали способность детей классифицировать предметы, находить лишнюю картинку из 4 предлагаемых, проводить прямой и обратный счет, воспринимать форму, цвет, величину и пространственную ориентацию предметов и т. д. Данные методы давали возможность определить степень различных понятий, способность к восприятию величины и формы, изучить абстрактное мышление и способность к логической связи между предметами, явлениями, действиями, охарактеризовать общие знания и т. д. По показаниям проводили также специальные исследования (ЭЭГ, офтальмоскопию и пр.). Достаточно полно изучали неврологический и соматический статус ребенка.

Состояние детей при рождении оценивали по шкале Апгар. В периоде новорожденности все дети получали комплексное лечение в зависимости от характера выявленного нарушения нервной системы и его тяжести.

В результате изучения особенностей развития в катмнезе дети в зависимости от наличия или отсутствия изменений нервно-психической сферы были разделены на три группы.

Первая группа включала 120 детей (71%). Их нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Вторую группу составили 45 детей (26%) с замедленными темпами развития. В третью группу вошли 5 детей (3%) с резко выраженным недоразвитием и психики, и моторики.

Дети первой группы были в большинстве своем прослежены до 6-летнего возраста. Длительность асфиксии у 112 детей из этой группы составляла 5—10 мин, а оценка по шкале Апгар 6—7 баллов. У 8 детей асфиксия длилась более 10 мин и оценка по шкале Апгар составляла 5 баллов. Несмотря на удовлетворительное нервно-психическое развитие, у многих детей были отмечены изменения поведения. Так, у 54% из них наблюдались различные вегетоневротические реакции, такие, как беспокойный сон, невротическая рвота, тики, энурез, логоневроз, моторная расторможенность, неспособность сконцентрировать свое внимание. В 43% случаев были отмечены небольшие рассеянные неврологические симптомы (изменения черепных нервов, повышение сухожильных рефлексов, их неравномерность и т. д.). По своей психоневрологической характеристике эти дети приближались к той категории, которая в настоящее время многими исследователями рассматривается как минимальная церебральная дисфункция.

Дети второй группы (45, т. е. 26%) перенесли асфиксию длительностью до 20 мин (кроме двух детей, у которых длительность асфиксии превышала 20 мин) и оценка по шкале Апгар составляла в среднем 5 баллов. У части этих детей асфиксия началась еще внутриутробно. Как уже указывалось, дети этой группы имели замедленные темпы нервно-психического развития. Большинство из них позже обычного начали держать голову, сидеть, стоять, самостоятельно ходить. Время появления интереса к игрушкам варьировало в широких пределах. У этих детей запаздывало начало формирования понимания речи и развитие активной речи. В дальнейшем они обнаруживали отставание от сверстников в развитии. Часто отмечалось

нарушение сна, аппетита, беспокойное поведение. Из 45 детей у 14 выявлялись моно- и гемипарезы, изменения черепно-мозговой иннервации. В то же время физическое развитие детей второй группы не страдало.

В третьей группе (5 детей) двое перенесли 10-минутную асфиксию и имели оценку по шкале Апгар 6—7 баллов и трое — 20—40-минутную асфиксию с оценкой по шкале Апгар 2—4 балла. У детей этой группы в периоде новорожденности были отмечены общие симптомы церебральных расстройств. Физиологические рефлексy были угнетены, наблюдался тремор, судороги. У 4 из 5 детей в дальнейшем был выявлен церебральный паралич с выраженной умственной отсталостью. Не исключена возможность, что наряду с асфиксией у этих детей при рождении была и внутричерепная родовая травма.

В плане комплексных исследований педиатры Университетской клиники г. Ростова наблюдали в 1980—1981 гг. группу детей с факторами риска и следили за состоянием рефлексов и моторным развитием до 18-го месяца жизни. Ниже речь пойдет о 157 недоношенных и 98 доношенных детях с гипотрофией. Каждую из этих групп подразделили еще на детей с дополнительными факторами риска и без дополнительных факторов риска.

Среди дополнительных факторов риска наиболее часто наблюдались синдром дыхательных расстройств, гипербилирубинемия (включая гемолитическую болезнь новорожденных), анемия и в незначительном числе случаев гипогликемия. В отношении отягощающих факторов во время беременности эти группы отличались друг от друга незначительно.

При оценке моторного развития в возрасте 18 мес 12 детей (4,7%) вошли в пограничную группу и 10 детей (3,9%) — в патологическую. У одного ребенка (0,4%) из группы с наличием патологии имели место признаки спастического церебрального пареза (спастический дипарез).

Дети с нарушениями развития примерно с одинаковой частотой встречались во всех четырех обследованных подгруппах. Больная со спастическим дипарезом имела в анамнезе гипотрофию и недоношенность (масса тела при рождении 1500 г); дополнительным отягощающим фактором служил синдром дыхательных расстройств.

Общеизвестно, что преждевременные роды, слишком низкая масса тела при рождении и перинатальные осложнения с угрозой повреждения головного мозга являются серьезными факторами риска. Об этом свидетельствуют

публикации последних лет. Несмотря на увеличение числа детей грудного возраста с факторами риска, родившихся с массой 1500 г и с перинатальным дистрессом, наблюдается снижение частоты дефектов центральной нервной системы.

Число и степень неврологических отклонений отчетливо снижаются в течение первого года жизни. Сотрудники Педиатрической клиники Университета г. Росток также смогли установить это обстоятельство при проведении исследований. Они обнаружили, что у детей с отдаленными последствиями перинатальных повреждений мозга, как правило, имеются дополнительные факторы риска. Отдельные факторы риска, однако, позволяют говорить лишь о возможной тенденции последующего неблагоприятного развития. Учет, наблюдение и охрана здоровья детей с факторами риска проводятся в ГДР по так называемой Эрфуртской модели (рис. 55).

Eggers, Wagner и Wigger в 1974—1975 гг. в ГДР разработали три новых метода обследования детей раннего возраста; разработанный Wagner и Eggers Ростокский тест для оценки развития детей раннего возраста (РЕК) применяется в первую очередь в педиатрической практике и в воспитательной работе, схема Kleinpeter имеет целью выявить открытые формы заболевания для раннего учета детей с нарушением развития и применяется как скринирующая программа в детских консультациях. Ее следует рассматривать как программу-минимум. Для ее применения не требуется никаких специальных знаний и особого оборудования: врач детской консультации должен зафиксировать обнаруженные у ребенка нарушения и отклонения и направить его для соответствующего специального лечения.

Другие модели были разработаны Vlach в 1972 г., а также Issel и Rilz в 1978 г.

Обобщая вышеизложенное, можно констатировать, что при наличии основных сведений о возможных внутриутробных, перинатальных и послеродовых факторах риска, а также при знании наиболее подходящих методов ведения родов и всемерном улучшении первичного ухода в неонатальном периоде, при условии сосредоточения всех случаев неблагоприятно протекающей беременности и родов, а также детей с факторами риска в определенных специализированных центрах в настоящее время существуют хорошие предпосылки для того, чтобы в будущем не только снизить смертность грудных детей, но и умень-

Рост (см) (M ± m)	Масса тела (кг) (M ± m)	Возраст (мес)	Моторика	Обучение	Речь	Социальное поведение	В целом
мальчики							
102	16,7						
101	16,4						
100	16,1						
99	15,9						
98	15,6						
97	15,3						
96	15,0						
95	14,8						
94 ± 4	14,5 ± 1,3	36	(21)	(21)	(12)	(32) (33)	Должно быть 87
93	14,3		(20)	(20)	(11)	(30) (31)	Есть
92	14,0						
91 ± 4	13,6 ± 1,4	30	(19)	(19)	(10)	(28) (29)	Должно быть 77
90	13,4		(18)	(18)	(9)	(26) (27)	Есть
89	13,3						
88	13,1						
87	12,9						
86 ± 4	12,6 ± 1,3	24	(17)	(17)	(8)	(24) (25)	Должно быть 67
85	12,4		(16)	(16)	(7)	(22) (23)	Есть
84	12,1						
83	11,9						
82	11,8						
81 ± 4	11,6 ± 1,3	18	(15)	(15)	(6)	(20) (21)	Должно быть 57
80	11,3		(14)	(14)	(5)	(18) (19)	Есть
79 ± 4	11,0 ± 1,2	15	(13)	(13)	(4)	(16) (17)	Должно быть 47
78	10,8		(12)	(12)	(3)	(14) (15)	Есть
77	10,5						
76 ± 4	10,3 ± 1,1	12	(11)	(11)	(2)	(12) (13)	Должно быть 37
75	10,0		(10)	(10)	(1)	(10) (11)	Есть
74	9,7						
73 ± 4	9,3 ± 1,0	9	(9)	(9)	●	(9)	Должно быть 27
72	9,1		(8)	(8)		(8)	Есть
71	8,9		(7)	(7)		(7)	
70	8,4		(6)	(6)		(6)	
69	8,2						
68 ± 4	8,0 ± 0,9	6	(5)	(5)		(5)	Должно быть 18
67	7,7		(4)	(4)		(4)	Есть
66	7,4						
65	7,1		(3)	(3)		(3)	
64 ± 3	6,7 ± 0,8	4	(2)	(2)		(2)	Должно быть 9
63	6,4		(1)	(1)		(1)	Есть
62	6,2						
61	5,9						
60	5,6		●	●		●	
59	5,4						
58	5,1						

55. Ростокский тест для определения степени умственного развития детей раннего возраста (по Wagner и Eggers).

шить долю неполноценных детей. А путем дальнейшего развития медицинского контроля и раннего лечения можно добиться более благоприятных результатов развития детей с отклонениями от нормы. В немедицинской сфере в этом плане особенно важную роль играет сотрудничество психологов и педагогов, педагогов по реабилитации и логопедов, прошедших специальную подготовку.

У ребенка с факторами риска наиболее оптимальное развитие может наблюдаться лишь в том случае, если обеспечено тесное сотрудничество врачей и специалистов другого профиля.

Одной из форм неврологической патологии, которая может быть связана с факторами риска, является детский церебральный паралич. Этот синдром объединяет большую группу непрогрессирующих расстройств двигательной сферы, характеризующихся полиэтиологичностью и разнообразием форм. Поражение мозга может наступить уже во внутриутробном периоде или во время рождения и в первые месяцы жизни ребенка. У такого больного нет истинного паралича, то есть потери подвижности, но имеются нарушения контроля над позой и движением.

Существует несколько классификаций детского церебрального паралича. В ГДР с функциональной точки зрения выделяют формы: 1) со спастической симптоматикой; 2) с атаксической симптоматикой; 3) с дискинетической симптоматикой; 4) с гипотонической симптоматикой; 5) с комбинацией симптомов. По локализации выделяют моноплегии, диплегии, триплегии, тетраплегии, гемиплегии и параплегии.

Согласно классификации, принятой в СССР, существует 5 форм заболевания: 1) диплегия (спастический тетрапарез с преимущественным поражением ног); 2) двойная гемиплегия (спастический тетрапарез с преимущественным поражением рук); 3) гемиплегия (гемипарез); 4) гиперкинетическая форма (атетоз, хореоатетоз); 5) атонически-астатическая форма.

В качестве причин детского церебрального паралича перинатальные факторы, по данным многочисленных авторов, составляют около 60% (в том числе гипоксия, недоношенность, осложненное течение родов, нарушения строения плаценты, последствия наркоза и т. д.). При этом следует отметить, что приводимые авторами цифры весьма неоднородны, что, вероятно, зависит от контингента больных и разницы в тщательности сбора анамнеза у матерей. По данным ряда авторов, церебральный паралич в

52% случаев имеет пренатальное происхождение (в том числе в 25% случаев с четко очерченными факторами риска — близнецовостью, врожденными дефектами центральной нервной системы и других органов, инфарктом плаценты), в 33% — интранатальное и в 12% — постнатальное происхождение. Другие исследователи, проанализировав 258 историй болезни детей с церебральным параличом, обнаружили в 73% случаев факторы риска во время беременности и в 60% случаев факторы риска во время родов. Еще одна группа авторов среди 158 больных церебральным параличом выявила положительную коррелятивную связь с предыдущими преждевременными выкидышами у матерей, маточными кровотечениями во время беременности, недоношенностью и тазовым предлежанием плода. Авторы подчеркивают трудность выделения какого-то одного фактора, о чем свидетельствуют и данные литературы.

В НИИ педиатрии АМН СССР были проанализированы истории болезни 212 детей с церебральным параличом, лечившихся в неврологическом отделении в 1980—1981 гг. У 5,6% из них не было указаний на какой-нибудь фактор риска; у 1,9 и 3,8% детей отмечено соответственно один и два фактора риска. Весьма примечательно, что процент детей с тремя и более факторами риска был уже ощутим. Так, 3 фактора риска имели 11,3%, 4 — 22,1%, 5 — 20,8%, 6 — 16,0% детей. Таким образом, у 69,2% детей с церебральным параличом зарегистрировано по 3—6 факторов риска. Это лишний раз подчеркивает относительность каждого фактора риска, взятого в отдельности, и подтверждает мнение о том, что церебральный паралич, вероятно, обусловлен комплексом неблагоприятных воздействий, усиливающих друг друга.

В этом же исследовании установлено, что наиболее частыми факторами риска в отношении церебрального паралича являются: токсикоз беременности с эклампсией у матерей (25,4%), недоношенность детей, родившихся на 30-й—32-й недели и раньше (23,6%), масса тела при рождении менее 2000 г (18,4%), более 4000 г (10,3%), длительные роды (11,3%).

**ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ
У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ***Е. И. Знаменская*

Перинатальные повреждения мозга, нередко сопровождающиеся возникновением дизэнцефальной патологии, могут явиться причиной развития не только деструктивно-дистрофических процессов в ведущих отделах ЦНС, но и целого ряда гуморально-сомато-эндокринных нарушений, приводящих к функциональным и морфологическим сдвигам во многих системах. В литературе имеются указания на наличие соматических и вегетативных особенностей у больных с дизэнцефальной патологией (А. М. Вейн, 1971; В. Мешка, 1976 и др.). Однако комплексные исследования больных с перинатальными повреждениями дизэнцефальной области, охватывающие деятельность нескольких систем на разных уровнях в условиях адекватных возмущений, немногочисленны и, как правило, неполны. Это обусловлено прежде всего тем, что при обследовании больных ведущее значение придается неврологическим отклонениям и нарушениям психики. В то же время нельзя исключить того, что нарушения со стороны вегетативной нервной системы нередко определяют состояние ребенка в целом, и учет их в общей тактике лечения может оказать решающее влияние на конечный результат.

Комплексное обследование детей с перинатальной патологией дизэнцефальной области предполагает исследование параметров сердечно-сосудистой и дыхательной систем, системы теплообмена и терморегуляции, зависимости вегетативного тонуса организма от индивидуальных особенностей симпатико-парасимпатического баланса.

По нашим данным, наиболее информативными показателями состояния вегетативного статуса ребенка являются следующие: состояние кожных покровов, дермографизм, температура кожи в 12 симметричных точках, частота сердечных сокращений, артериальное давление на правой и левой руке, частота дыхания. Большую помощь в выявлении особенностей вегетативной нервной системы оказывает проведение функциональных проб: ортостатической, соляной (эпигастрической), глазо-сердечной (Ашнера).

В этом плане было обследовано 215 недоношенных и 15 доношенных детей в остром (80) и резидуальном (135) периоде. Среди повреждающих факторов перинатального

периода у этих детей большой удельный вес приходился на внутричерепную родовую травму и гипоксию, которые были обусловлены патологией беременности и родов.

Недоношенных детей обследовали в кроватках или на специальных столах с подогревом; старших детей осматривали в микроклиматической камере в комфортных условиях. Все исследования проводили в одно и то же время суток.

В соответствии с возрастом детей делили на следующие группы: от 4 до 10 дней (острый период), до 2¹/₂ мес (подострый период), до 17 мес (ранний резидуальный период), до 6 лет (поздний резидуальный период).

При анализе данных учитывали степень недоношенности и массу тела при рождении: дети с массой тела при рождении до 1500 г составили 9,8%, от 1500 до 2500 г — 80,4%, свыше 2500 г — 9,8%. Дети, недоношенные на 12 нед, составляли 1,6%, на 7—11¹/₂ нед — 27,1%, на 2—6 нед — 71,3%. Это позволило проанализировать возможное влияние степени недоношенности на изучаемые показатели.

Выраженность церебральных нарушений у обследованных детей также была различной. Дети с неврологическими нарушениями легкой степени составляли 3%, средней тяжести — 50%, тяжелой — 47%. Из них 75% детей перенесли перинатально и гипоксию и патологию в родах, только патологию в родах — 14%, только гипоксию — 11%.

В остром периоде у всех из 80 обследованных детей выявлены неоднозначные изменения артериального давления, дыхания, пульса, а также результатов применения функциональных проб.

Как следует из табл. 41, у многих детей выявлены отклонения дермографизма, что выражалось в раннем появлении двухфазной или патологической реакции со стороны сосудов кожи (возвышенный, розовый дермографизм). У большинства детей наблюдалась асимметрия кожной температуры (от 0,5 до 1,5°); в основном мозаичного характера.

По направленности изменения артериального давления дети разделились на почти равные группы: в половине случаев отмечалось его повышение, в половине — снижение.

Частота сердечных сокращений в ¹/₃ случаев была повышенной или имела склонность к повышению. Функциональные пробы — глазо-сердечная и эпигастральная — приблизительно у 40% детей были извращены, отклонения ортостатической пробы имели место только в 15% случаев.

Соотношение вегетативных реакций, гемо- и ликвородинамики у недоношенных детей, перенесших перинатальную патологию

Исследования	Острый период (число детей, в %) п=80. Воз- раст 3—10 дней	Подострый пе- риод (число де- тей, в %) п=80. Возраст до 2½ мес	Ранний резиду- альный период (число детей, в %) п=59. Воз- раст до 17 мес	Поздний резиду- альный период (число детей, в %) п=80. Воз- раст до 6 лет
Артериальное давление				
нормальное		18,2	28,6	10
повышенное	47,0	52,9	57,1	40,0
пониженное	53,0	28,9	14,3	50,0
Частота дыхания				
нормальная	40,2	44,5	21,5	20,0
учащенная	55,1	52,9	57,1	20,0
уреженная			7,1	60,0
лабильная	4,7	14,7	14,3	
Частота сердечных сокра- щений				
нормальная	62,3	45,1	7,2	10,0
повышенная	14,0	23,7	64,2	88,0
лабильная	19,0	5,2	28,6	2,0
пониженная	4,7	26,0		
Проба Ашнера				
правильная	55,1	60,7	57,0	80,0
резкая		13,1		
парадоксальная	40,2	18,4	43,0	20,0
отсутствует	4,7	7,8		
Ортостатическая проба				
правильная	85,9	79,1	78,7	80,0
резкая		5,2	7,1	11,0
парадоксальная	9,4	13,1	7,1	9,0
отсутствует	4,7	2,6	7,1	
Асимметрия кожной темпе- ратуры	91,0	85,0	89,0	86,0
Дермографизм				
норма	80,1	81,0	65,0	75,0
с отклонениями	19,9	18,0	35,0	25,0
Гидроцефально-гипертен- зионный синдром	100,0	100,0	50,0—75,0	

Внутричерепная гипертензия выявлена в остром периоде у всех детей. При выраженной внутричерепной гипертензии имело место снижение артериального давления, а при умеренной — его повышение.

В подостром периоде у 18,2% детей наблюдалось нормальное артериальное давление, 52,9% — повышенное, 28,9% — сниженное.

Частота дыхания у детей мало изменилась. Следует отметить, что только у 24% детей оказалось нормальное соотношение частоты сердечных сокращений и дыхания. В 48% случаев оно было повышенным, а в 28% — пониженным. Чаще всего это зависело от частоты дыхания и может свидетельствовать о дизрегуляции этих систем.

Улучшение общей и неврологической симптоматики отмечено в 44%, некоторое ухудшение (в сравнении с начальным состоянием) — в 56%. Из числа детей, у которых наблюдалось ухудшение неврологического статуса, 60,6% родились глубоко недоношенными с низкой массой тела и находились в тяжелом состоянии.

При анализе результатов функциональных проб отмечены сдвиги в сторону снижения правильных ответов в ортостазе, увеличения неправильных ответов при пробе Ашнера и уменьшения неправильных ответов при эпигастральной пробе.

Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне более тяжелых нарушений нервной системы асимметрия кожной температуры обнаружена и в центральных, и в периферических участках тела, тогда как при меньших нарушениях нервной системы асимметрия кожной температуры имела место только в верхней половине тела и в верхних конечностях. В группе детей, общее состояние которых к концу подострого периода нормализовалось, найдены положительные корреляции между нормальной частотой сердечных сокращений, величиной артериального давления и результатами ортостатической пробы. Учащение дыхания и асимметрия кожной температуры были единственными отклонениями от нормы.

У детей с ухудшением общего состояния и задержкой психомоторного развития встречались разнообразные сочетания изменений исследуемых показателей: весьма часто отмечались отклонения в ту или другую сторону артериального давления, частоты сердечных сокращений и частоты дыхания, асимметрия кожной температуры и увеличение неправильных ответов при пробах с физиологической нагрузкой.

Выявлена некоторая зависимость нарушений вегетативных реакций от степени зрелости к моменту рождения и тяжести церебральных нарушений. Наиболее выраженными эти нарушения были у детей с тяжелыми повреждениями центральной нервной системы, особенно у глубоко недоношенных детей.

У детей с тяжелой церебральной патологией в периоде новорожденности вегетативные нарушения прослеживаются в последующем в течение ряда лет. При этом у большинства детей в позднем резидуальном периоде имели место минимальная мозговая дисфункция, гидроцефально-гипертензионный (компенсированный и субкомпенсированный) синдром, изредка ДЦП.

В позднем резидуальном периоде даже «практически здоровые» дети в неврологическом статусе имели легкую недостаточность черепно-мозговой иннервации (40,4%), асимметрию сухожильных рефлексов, переходящую мышечную дистонию (35%).

У детей с особенностями поведения наблюдались чаще гиперактивность, реже гипоактивность, повышенная возбудимость и эмоциональная лабильность. В соответствии с принятым определением состояние этих детей можно охарактеризовать как минимальную мозговую дисфункцию.

Для детей с умеренными неврологическими симптомами (14%) и нарушением приспособительной активности была характерна пограничная интеллектуальная недостаточность.

Остальные дети с умеренными неврологическими нарушениями имели легкую степень олигофрении.

Об изменении желудочковой системы мозга (компенсированная и субкомпенсированная гидроцефалия) свидетельствуют рентгенологически зафиксированные изменения черепа. ЭЭГ позволила выявить различные нарушения биоэлектрической активности мозга срединно-стволового характера (генерализованные медленные волны, частичная редукция α -колебаний, дизритмия, небольшие очаговые поражения полушарий, диффузная корковая ирритация). Результаты РЭГ-исследований были неоднородны. Чаще всего они свидетельствовали о снижении кровенаполнения мозга, асимметрии кровенаполнения, изменении сосудистого тонуса. Обнаружены различные виды реакции на ортостатическую пробу (лабильный или торпидный тип реакции).

Выявленные вегетативные нарушения в целом характеризуются изменениями артериального давления, тахикардией, нарушением дыхания, асимметрией кожной температуры и извращенными реакциями на функциональные пробы.

Следует отметить, что у детей, особенно незрелых с выраженной внутричерепной гипертензией в периоде новорожденности, указанные изменения были наиболее отчет-

лпы. При этом чаще отмечалось изменение артериального давления. Вероятно, сдвиг артериального давления и внутричерепная гипертензия патогенетически связаны.

У всех детей с неврологическими отклонениями сохранилась асимметрия кожной температуры.

Следует отметить, что большинство этих детей часто страдало ОРВИ, инфекционными заболеваниями, нередко у них выявлялись негрубый систолический шум, акцент II тона на легочной артерии, экстрасистолия, что в целом характеризует неблагоприятный соматический фон у этих детей. Отмечена связь наличия вегетативных нарушений и гидроцефально-гипертензионного синдрома с состоянием при рождении, степенью зрелости к моменту рождения, течением острого и подострого периода.

Таким образом, в остром и подостром периодах диагностическими признаками повреждения центральной нервной системы, в частности ее вегетативного отдела, оказались: асимметрия кожной температуры, изменение артериального давления, частоты и ритма дыхания.

В раннем и позднем резидуальных периодах ведущими признаками оказались незначительное повышение артериального давления (до 15% от нормы), увеличение частоты сердечных сокращений, асимметрия кожной температуры на фоне компенсированного и субкомпенсированного гидроцефально-гипертензионного синдрома (в $\frac{1}{3}$ случаев при среднетяжелом состоянии при рождении и в $\frac{2}{3}$ — при тяжелом).

Надо отметить, что направленность реакций у более старших детей с перинатальной патологией становится определеннее, что позволяет судить о типах реагирования, близких к симпатическому, парасимпатическому или амфотоническому (А. М. Вейн, 1971).

Явное нарушение регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, выраженная в разной степени на протяжении длительного времени, может свидетельствовать о вовлечении в процесс при данной перинатальной патологии большой лимбической системы. Комплекс исследований вегетативной нервной системы является диагностическим подспорьем для выявления детей с дизэнцефальной патологией.

Приведенные данные подтверждают функционально-органическое повреждение мозга у большинства детей с перинатальной патологией, поэтому данные дети нуждаются в соответствующем лечении и в динамическом наблюдении педиатра, невропатолога, других специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чрезвычайно сложные комплексные проблемы перинатального периода не могут быть решены путем только изолированного рассмотрения этой фазы развития организма. Следует принимать во внимание гораздо более продолжительный отрезок времени, который длится с момента наступления беременности и до конца раннего периода развития ребенка, поскольку с одной стороны, раньше или позднее действующие во время беременности факторы могут нарушать развитие эмбриона и плода и оказывать неблагоприятное влияние на перинатальный период; с другой стороны, перинатальные повреждения этиологически находятся на переднем плане постнатальных нарушений развития ребенка.

Вследствие этих причин и взаимных влияний беременность и раннее развитие ребенка должны исследоваться и оцениваться с точки зрения единства матери и плода. Данная монография учитывает этот лейтмотив. Поэтому разработанные в ней темы включают важные актуальные вопросы и проблемы в рамках названного периода. В центре внимания, разумеется, находится новорожденный.

В настоящее время мы в состоянии своевременно распознать перинатальные нарушения, связанные с факторами риска, центральным звеном которых является гипоксия, путем применения косвенных и прямых методов исследования в интранатальном и постнатальном периоде (кардиотонография, чрескожное измерение O_2 , кардиореспирография и т. д.). Таким образом, путем целенаправленного управления родами (своевременное завершение, точное установление срока, показания к оперативному родоразрешению), путем адекватного проведения и контроля постнатальной кислородотерапии можно избежать или добиться значительного сокращения метаболических осложнений и связанных с ними обратимых и необратимых повреждений.

Поскольку порог переносимости кислородной недостаточности головным мозгом новорожденного в настоящее время еще не может быть однозначно установлен, необходимо с помощью подходящей экспериментальной модели получить основные сведения о метаболических осложнениях, возникающих под влиянием патогенных факторов,

и прежде всего гипоксии. В будущем для оценки других факторов, влияющих на белковый метаболизм и морфологические структуры мозга и других органов, следует также прибегнуть к проведению опытов на животных.

Наряду с оптимальным регулированием кислородотерапии адекватное обеспечение потребности в питательных веществах и стабилизирование энергетического бюджета являются второй основной задачей интенсивных перинатальных мероприятий по оказанию помощи новорожденным с наличием факторов риска.

Для дальнейшего улучшения энтерального и парентерального питания в будущем нам потребуются более точные знания основ онтогенеза желудочно-кишечного тракта в течение последнего триместра беременности. Что касается исследования азотного обмена, то в будущем мы допускаем широкое применение техники с использованием меченых атомов со стабильным изотопом азота ^{15}N .

Хотя в последние 10 лет благодаря проведению интенсивных акушерско-педиатрических мер перинатальные смертность и заболеваемость явно снизились, однако до сих пор не удалось достичь таких низких ее показателей, как в ряде стран северной Европы. Разумеется, следует обратить внимание на то, что в Швеции, например, наблюдается очень небольшой процент детей, родившихся с низкой массой тела. В ГДР, как и во многих промышленно развитых странах, их процент, хотя и незначительно, но все же возрос. Низкая масса тела является главной причиной перинатальной смертности, ранней заболеваемости и частично также поздней заболеваемости, преимущественно центральной нервной системы. В то же время следует сказать, что, благодаря успехам современной перинатальной медицины бесспорно улучшились шансы выхаживания детей с низкой массой. Это относится также и к их заболеваемости. Последние шведские статистические данные подтверждают это мнение. Несмотря на это, следует указать, что дальнейшие очевидные успехи могут быть достигнуты в основном лишь путем снижения частоты рождения недоношенных детей.

К сожалению, нам пока неизвестны достаточно точно механизмы, приводящие к преждевременному возникновению родовых схваток, и этиология недоношенности еще далеко не изучена. Разумеется, что помимо причин, обусловленных заболеванием, и так называемых анамнестических причин, таких, как кровотечения, аборт, предшествующие преждевременные роды, к преждевременной ро-

довой деятельности могут привести также психические и социальные стрессогенные факторы. В современной мировой литературе им уделяется большое место, и значение их постоянно возрастает. В первых главах книги была высказана наша точка зрения по этому поводу, и хотелось бы особенно подчеркнуть, что профилактическое обслуживание беременных не исчерпывается чисто медицинским воздействием, а должно осуществляться в полном смысле этого слова. Оно должно включать психологическую поддержку будущих матерей и даже досрочное помещение в стационар, если беременная женщина живет в крайне отягощенном социальном микроклимате. При наличии угрозы преждевременных родов необходимо осуществление первичного ухода за новорожденными в родильных домах с привлечением опытных неонатологов, которые, кроме того, должны позаботиться о наиболее оптимальном варианте транспортировки детей с тем, чтобы тотчас же можно было начать проведение необходимых лечебных мероприятий в пути от родильного дома до центра по обслуживанию новорожденных.

Огромное значение имеют мероприятия по раннему учету и выявлению детей, подвергшихся воздействию факторов риска, так как благодаря этому можно будет начать раннее их лечение при наличии подозрения на признаки или симптомы перинатального повреждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксарина Н. М. Воспитание детей раннего возраста. — М.: Медицина, 1977, с. 303.
2. Антонов А. Г. Основные принципы лечения при различных нарушениях процессов адаптации у новорожденных. — М.: Медицина, 1974, с. 194—209.
3. Белова Т. И., Голубева Е. Л., Судаков К. В. Гомеостатические функции locus ceruleus (синего пятна). — М.: Наука, 1980. — 118 с.
4. Боголепов Н. Н. Ультраструктура мозга при гипоксии. — М.: Медицина, 1979. — 167 с.
5. 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.
6. Буданцев А. Ю. Моноаминэргические системы мозга. — М.: Наука, 1976. — 192 с.
7. Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н. Введение в перинатальную медицину. — М.: Медицина, 1978. — 294 с.
8. Гольдфельд А. Я., Меркова А. И., Цейтлина А. Г. Материалы по физическому развитию детей и подростков некоторых городов и сельских местностей СССР. — М.: Медицина, 1965.
9. Грибакин С. Г. Особенности ферментовыделительной функции тонкого кишечника у перенесших гипоксию недоношенных детей. — В кн.: «Физиология и патология периода новорожденности». Минск, 1978, вып. 3, с. 10—12.
10. Денисенко П. П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах. — М.: Медицина, 1980. — 193 с.
11. (Жукова Т. П., Халлман М.) Zhukova T. P., Hallman M. Effect of acute asphyxia on the development of the lung and brain in the rat. — Biol. Neonate. (Basel), 1982, v. 41, N. 3/4, p. 183.
12. Каасик А. Э., Цуппинг Р. Х. Корреляция между газообменом головного мозга и кислотно-щелочным равновесием спинномозговой жидкости у больных с внутримозговым кровоизлиянием. — Журн. невропатол. и психиатр., 1972, № 12, с. 1808.
13. Коваленко Е. А., Березовский А. В., Эпштейн И. М. Полярграфическое определение кислорода в организме. — М.: Медицина, 1975.
14. Костин Э. Д. Реанимация новорожденных. — В кн.: Реаниматология. /Под ред. Г. Н. Цыбуляк. М.: Медицина, 1976, с. 368.
15. Куваева И. Б., Ладодо К. С., Грибакин С. Г. Естественное вскармливание и его значение в формировании местной иммунологической защиты желудочно-кишечного тракта в период новорожденности. — Вопр. питания, 1979, № 3, с. 25—29.
16. Куваева И. Б., Язык Г. В., Орлова Н. Г., Грибакин С. Г. Активность некоторых кишечных ферментов как показатель функционального состояния кишечника у недоношенных детей. — Педиатрия, 1980, № 1, с. 23—25.
17. Лебедев Б. В., Барашнев Ю. И. Особенности развития детей, перенесших асфиксию при рождении. — Вопр. охр. мат., 1979, № 1, с. 29—33.
18. Майзелис М. Я., Заблудовский А. Л. Влияние внутриутробной гипоксии на синтез белка в разных отделах мозга и функцию

- гематоэнцефалических барьеров в позднем онтогенезе у крыс. — Бюлл. эксп. биол., 1977, № 10, с. 416—419.
19. *Михельсон В. А., Костин Э. Д., Цылин А. Е.* Анестезия и реанимация новорожденных. — Л.: Медицина, 1980. — 311 с.
 20. *Мочалова Л. Д., Ходов Д. А.* Особенности реакции мозгового кровообращения и дыхания на гиперкапнию у здоровых доношенных новорожденных детей. — Педиатрия, 1979, № 5, с. 31—35.
 21. *Новикова Е. Ч., Ладодо К. С., Яцук Г. В.* и др. Клиническая и микробиологическая оценка качественно различного вскармливания недоношенных детей. — Вопр. охр. мат., 1980, № 1, с. 7—12.
 22. *Новикова Е. Ч., Осмоловский А. С., Четвертных В. А.* Язвенно-некротический энтероколит при сепсисе у детей грудного возраста. — М.: Медицина, 1981. — 172 с.
 23. *Парайц Э., Сенаши И.* Неврологические исследования в грудном возрасте. — Будапешт, 1970.
 24. *Персианинов Л. С., Кирющенко А. П., Фролова О. Г.* и др. Факторы и группы беременных женщин с высоким риском. — Акуш. и гин., 1976, № 10, с. 7—11.
 25. *Прозоровская К. Н., Стефани Д. В., Широкинская О. Н.* Иммуноглобулины женского молока. — Педиатрия, 1973, № 11, с. 17.
 26. *Пурин В. Р., Жукова Т. П.* Врожденная гидроцефалия. — М.: Медицина, 1976. — 215 с.
 27. *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.
 28. *Савельева Г. М.* Реанимация и интенсивная терапия новорожденных. — М.: Медицина, 1981. — 240 с.
 29. *Семенова К. А., Потапова И. Н., Левченкова В. Д.* Поражение головного мозга у детей первых 2-х лет жизни с перинатальной энцефалопатией и тяжелым течением ДЦП. — Журн. невропатол. и психиатр., 1981, № 10, с. 1441—1446.
 30. *Сотникова К. А., Панов Н. А.* Пневмонии и пневмопатии новорожденных детей. — М.: Медицина, 1975. — 216 с.
 31. *Спасов С. М., Кочкова-Цафарова З.* Бактериальная флора на храносмилательного тракта у кормящего новорожденного с храносмилательной дисбиозом. — Педиатрия (София), 1977, 16, № 5, с. 492—500.
 32. *Фомина Л. С.* Содержание некоторых ферментов в кишечнике и других органах плода человека. — Вопр. мед. химии, 1960, 6, № 2, с. 176—182.
 33. *Ханбабян М. В.* Норадренергические механизмы мозга. — Л.: Наука, 1981. — 124 с.
 34. *Ходов Д. А., Мочалова Л. Д.* Особенности регуляции мозгового кровообращения у доношенных детей в раннем неонатальном периоде. — Педиатрия, 1981, № 11, с. 8—10.
 35. *Цирельников Н. И.* Гистофизиология плаценты человека. — Новосибирск: Наука, 1980.
 36. *Шлыгин Г. К.* Ферменты кишечника в норме и патологии. — М.: Медицина, 1967.
 37. *Agrawal H. S., Davidson A. N.* In: Biochemistry of the developing brain/Ed. H. Himwich. New York, 1973, v. 1, p. 144—185.
 38. *Akkermann S., Reis K., Voigt M.* Über die Beziehungen zwischen medizinischen Faktoren und sozialen Milieu. — Z. ges. Hyg., 1976, v. 22, p. 548.
 39. *Akkermann S., Grindel S., Seidenschnur B., Voigt M.* Zum sozia-

- len Bedingungsgefüge des Frühgeburtsrisikos bei vollund teilbeschäftigten Schwangeren. — *Wiss. Z. Wilhelm—Pieck—Universität Rostock, math.—nat. Reihe*, 1977, Bd. 26, N 819, S. 861, p. 867.
40. *Alemi B., Hamosh M., Scalton V. W. et al.* Fat digestion in very low-birth-weight infants: effect of addition of human milk to low-birth-weight formula. — *Pediatrics*, 1981, v. 68, N. 4, p. 484—489.
 41. *Amaral D. G., Sinnamon H. M.* Locus coeruleus: neurobiology of a central noradrenergic nucleus. — *Progr. Neurobiol.*, 1977, v. 9, N. 3, p. 147—196.
 42. *Assali N. S., Holm L. W., Schgal N.* Hemodynamic changes in fetal limb in utero in response to asphyxia, hypoxia and hypercapnia. — *Circulat. Res.*, 1962, N. 3, part 1, p. 423—430.
 43. *Atkinson S. A., Bryan M. H., Anderson G. H.* Human milk: difference in nitrogen concentration in milk from mothers of term and preterm infants. — *J. Pediatr.*, 1978, v. 93, p. 67—69.
 44. *Azzarelli B., Meade P., Muller J.* Hypoxic lesions in areas of primary myelination. A distinct pattern in cerebral palsy. — *Child's Brain*, 1980, v. 7, p. 132—145.
 45. *Babson S. G.* Feeding the low-birth-weight infant. — *J. Pediat.*, 1971, v. 79, p. 694—701.
 46. *Bartolomeyczik E., Rasper B.* Berufstätigkeit und Schwangerschaft. — *Gynäkologie*, 1979, Bd. 12, S. 151—156.
 47. *Bayer H., Issel P., Agricola H., Roigas E.* Die klinische Problematik der Frühgeburt. 1. Mitteilung: Diagnostik der drohenden Frühgeburt und die Screening-Verfahren. — *Zbl. Gynäkol.*, 1976, Bd. 98, S. 1025—1034.
 48. *Bayer H., Issel E. P., Hengst P. et al.* Die klinische Problematik der Frühgeburt. 2. Mitteilung: Therapie der drohenden und der in Gang Gekommenen Frühgeburt. — *Zbl. Gynäkol.*, 1976, Bd. 98, S. 1035—1042.
 49. *Björkstén B., Burman L. G., De Chateau P. et al.* Collecting and banking human milk: to heat or not to heat. — *Brit. Med. J.*, 1980, v. 281, p. 765—769.
 50. *Boyce A., Schwartz D., Hubart C. et al.* Smoking, human placental lactogen and birthweight. — *Brit. J. Obstet. a. Gynecol.*, 1975, v. 82, p. 964—972.
 51. *Bradshaw R. A., Schneider D. M.* Proteins of the nervous system. 2nd ed., N. Y. Raven Press International, 1980, 550 p.
 52. *Brehier A., Cogneville A. M., Tordet-Caridrot C.* Etude de la succinicytochrome-C-reductase et de la cytochrome-C-oxydase dans le cerveau du Rat u cours du developpment. — *Experientia*, 1974, v. 30/9, p. 1000—1001.
 53. *Brierly J. B., Meldrum B. S.* Brain hypoxia. *Clinics in Developmental Medicine*, No 39/40, 1971. Spastic International Medical Publications, London. W. Heinemann Medical Books; Ph. J. B. Lippincott Co., London—Philadelphia, p. 320.
 54. *Cohen M., Morgan R. G., Hoffman A. F.* Lipolytic activity of human gastric and duodenal juice against medium and long chain triglycerides. — *Gastroenterology*, 1971, v. 60, p. 1.
 55. *Cohen P. J.* Oxygen and intracellular metabolism. — *Int. Anesth. Clin.*, 1981, v. 19, N. 3, p. 9—19.
 56. *Dahlquist A., Lindberg T.* Fetal development of the small-intestinal disaccharidase and alkaline phosphatase activities in the human. — *Biol. Neonat.*, 1966, v. 9, N. 1—6, p. 24—32.

57. *Davies D. P.* Adequacy of expressed breast milk for early growth of preterm infants. — Arch. Dis. Child., 1977, v. 52, No. 4, p. 296.
58. *Day W. R.* Cysts of foetal lateral ventricles. — Brain, 1959, v. 82, p. 109.
59. *Donat J. F., Okazaki H., Kleinberg F.* Cerebellar hemorrhages in newborn infants. — Amer. J. Dis. Child., 1979, v. 133, N. 4, p. 441.
60. *Diener L., Schlonski R.* Über den Wert einer Spezialbetreuung für Risikoschwangerhaften unter dem Aspekt der Vermeidung niedriger Geburtsgewichte. — Zbl. Gynäkol., 1978, Bd. 100, S. 744.
61. *Doose H., Gerken H., Horstmann T., Volzke E.* Genetic factors in spike-wave absences. — Epilepsia, 1975, v. 14, p. 57.
62. *Doring G. K., Hosfeld C. G., Auer A.* Über die Risiken der Zwillingsschwangerschaft und-geburt. — Geburtsh. u. Frauenheilkd., 1978, Bd. 38, S. 546—524.
63. *Douglas J. W. B.* Some factors associated with prematurity. — J. Obstet. Gynecol. Brit. Emp., 1950, v. 57, p. 143—170.
64. *Duffy T. E., Nelson S. R., Lowry O. H.* Cerebral carbohydrate metabolism during acute hypoxia and recovery. — J. Neurochem., 1972, v. 19, N. 5, p. 959—977.
65. *Eccles J. C.* Trophic interactions in the mammalian central nervous system. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1974, v. 288, p. 406—422.
66. *Eggers H., Wagner K.-D., Wigger M.* Bedingungen und Storfaktoren der frühkindlichen Entwicklung. — Leipzig: Thieme, 1976.
67. *Estel C., Kadner J.* Rauchen in der Gravidität. — Zbl. Gynäkol., 1978, Bd. 100, S. 579—582.
68. *Eulitz R., Müller M., Haupt M.* et al. Das Erfurter System der langzeitigen Nachsorge für Risikoneugeborene. — Wiss. Zschr. der Humboldt Universität Berlin, 1979, Bd. 3, S. 361.
69. *Felder K. D.* Schwangerschaft und Geburt bei Jugendlichen. — Med. Klinik, 1974, Bd. 69, S. 83—89.
70. *Felig P.* Amino acid metabolism in man. — Ann. Rev. Biochem., 1975, v. 44, p. 933—955.
71. *Flodmark Ö., Becker L.* Correlation between computed tomography and autopsy in premature and fullterm neonates that have suffered perinatal asphyxia. — Radiology, 1980, v. 4, p. 93—103.
72. *Fomon S. J., Ziegler E. E., Vazquez H. D.* Human milk and the small premature infant. — Am. J. Dis. Child., 1977, v. 131, p. 463.
73. *Forschungsbericht* Deutsche Forschungsgemeinschaft "Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung", Bisherige Ergebnisse eines seit 1964 geforderten Schwerpunktprogrammes (Stand Mai 1967) im Auftrag der Senatskommission für teratologische Fragen. Bold: Boppard; 1977.
74. *Friede R. L.* Developmental neurology. New York: Springer Verlag, 1975.
75. *Fuxe K., Hokfelt T., Understedt U.* Morphological and functional aspects of central monoamine neurons. — Int. Rev. Neurobiol., 1970, v. 13, p. 93—126.
76. *Gibel W., Blumberg H.-H.* Die Auswirkungen der Rauchgewohnheiten von Eltern auf das ungeborene und neugeborene Kind. — Z. Arztl. Fortbild., 1970, Bd. 73, S. 341—342.
77. *Gibson G. E., Peterson Chr., Sansome J.* Decreases in amino acids and acetylcholine metabolism during hypoxia. — J. Neurochem., 1981, v. 37 (1), p. 192—201.
78. *Gilles F. H., Price R. A., Kevy S. V., Berenberg S. R.* Fibrinolytic activity in the ganglionic eminence of the premature human brain. — Biol. Neonat., 1971, v. 18, p. 426.

79. *Glæss J.* Ursachen und Vorbedeutung der Frühgeburt. In: *Opitz H., Schmid F.* Handbuch der Kinderheilkunde, Berlin; Springer, 1971, Bd. 1.
80. *Gluck L.* Ed. Intrauterine asphyxia and the developing brain. Chicago—London: Year Book Medical Publishers, 1977, p. 507.
81. *Gross J., Burgoyne R., Rose S. P. R.* Influence of prenatal hypoxia on brain development: effects on body weight, brain weight, DNA, protein, acetylcholinesterase, 3-quinuclidinilbenzilate binding and in vivo incorporation of C¹⁴ lysine into subcellular fractions. — *J. Neurochem.*, 1981, v. 37 (1), p. 229—237.
82. *Grubbauer H. M.* Liquorlisozymspiegel bei Meningitis im Kindesalter. — *Monatsschr. Kinderheilk.*, 1980, Bd. 128, S. 717—719.
83. *Grunnet M. L., Shuhls W. D.* Cerebellar haemorrhage in the premature infant. — *J. Pediat.*, 1976, v. 88, N. 4, part 1, p. 605—608.
84. *Grutte F.-K.* The influence of human milk and different cow's milk formulas on microecological metabolism. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1975, v. 64, p. 141.
85. *Gymrek D., Schwarze R., Leupold W.* Zur Aussagefähigkeit der Hyperoxietestes Kombiniert mit CPAP ("CPAP-test") beim Atemnotsyndrome das Neugeborenen. — *Kinderarztl. Prax.*, 1979, v. 47, p. 80—88.
86. *Haenel H., Bendig J.* Intestinal flora in health and disease. In: *Progress in food and nutrition science*, Pergamon Press 1975, v. 1, p. 21—64.
87. *Haldemann R., Gigon U., Baur R.* et al. Statistische Auswertung von anamnestischen und klinischen Refunden bei einem Frühgeborenenkollektiv von 245 Fallen. — *Zbl. Gynakol.*, 1976, Bd. 98, S. 468—470.
88. *Hambleton J., Wigglesworth F. S.* Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. — *Arch. Dis. Child.*, 1976, v. 51, p. 651—659.
89. *Hanson L. A., Winberg J.* Breast milk and defance against infection in the newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1972, v. 47, p. 845.
90. *Hedner T., Lundborg P., Engel J.* The effect of hypoxia on monoamine synthesis in brains of developing rat. — *Biol. Neonate*, 1977, v. 31, p. 122—126.
91. *Heine W., Richter I., Muller-Beutow W.* Die Intestinal flora unter Ernährung mit chemisch definierter Nahrungen Zusammensetzung. In: *Bernhardt H., Knoke M.*: Gastrointestinale Mikroflora des Menschen: Leipzig: Johann—Ambrosius—Barth—Verlag, 1980.
92. *Hernandez M. J., Hawkins R. A., Brennan R. W.* et al. Redirection of regional CBF during neonatal asphyxia. — *Acta Neurol. Scand.*, 1979, v. 60, N. 8, p. 288—289.
93. *Hernandez M. J., Brennan R. W., Bawman G.* Autoregulation of CBF in newborn dog. — *Brain Res.*, 1980, p. 199—202.
94. *Herzog B., Gruber R., Jenny D.* Die peritoneale Ventilinfektion beim ventriculoperitonealen Schunt. — *Monatsschr. Kinderheilk.*, 1979, v. 127, p. 349.
95. *Hiersche H.-D., Prillwitz S., Muller R., Tietze K. W.* Schwangerschaft bei Jugendlichen und Heranwachsenden. — *Geburtsh. u. Frauenheilkd.* 1975, Bd. 35, S. 112—116.
96. *Holm V. A.* The etiology of cerebral palsy in the seventies. — *Devel. med. a. Child Neurology*, 1979, v. 21, N. 1, p. 117—118.
97. *Holzmann K., Selbmann H. K.* Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 42. Versammlung

- abgehalten zu München vom 12.—16.9.1978. Springer, Berlin—Heidelberg—New York, Bergmann, München, 1979, S. 80—87.
98. *Hoyer H., Thalhammer O.* Geburtshiftliche und sozio-ökonomische Factoren in der Genese der Frühgeburtlichkeit (Gewichtsdefinition). — Geburtsh. u. Frauenheilkd., 1968, Bd. 28, S. 709—714.
 99. *Huch R., Huch A., Albani M. et al.* Transcutaneous pO₂ monitoring in routine management of infants and children with cardio-respiratory problems. — Pediatrics, 1976, v. 57, N. 5, p. 681—690.
 100. *Issel E. P., Eggers H., Towe J., Korner H.* Bewertung mehrdimensionaler Screenings im Rauchen der Prematuritäts-Dismaturitäts-Präventiv-Programme. — Zbl. Gynäkol., 1977, Bd. 99, S. 992—1007.
 101. *Issel E. P.* Faktoren die Genauigkeit der Berechnung des fetalen-Gewichtes beeinflussen. — Akus. i. Ginecol. (Moskwa), 1978, v. 5, p. 35—39.
 102. *Issel E. P., Bilz D.* Der prognostische Wert neurologischer Befunde beim Neugeborenen für den Geburtshelfer. — Zbl. für Gynäkologie, 1978, Bd. 8, S. 530.
 103. *Janisch H., Leodolter S.* Ergebnisse der Placenta-durch-Stromungsmessung bei Risikoschwangerschaften. — Z. Geburtsh. Perinatol., 1973, Bd. 177, S. 74—76.
 104. *Jones D. A.* The relationship between amino acid incorporation into protein in isolated neocortex slices and the tissue content of free amino acids. — J. Neurochem., 1972, v. 19, p. 779—790.
 105. *Kaminski M., Papiernik E.* Multifactorielle Studie über das Frühgeburtsrisiko in der 32. Schwangerschaftswoche. Ein Vergleich zwischen empirischer Vorhersage und Discriminanzanalyse. — J. Perinat. Med., 1974, Bd. 2, S. 37—44.
 106. *Koldovsky O.* Digestion and absorption. In: Perinatal Physiology/Ed. U. Stave 2nd ed. N. Y., London, Plenum Medical Book Company, 1978, p. 317—356.
 107. *Krauss A., Brown J., Waldman S. et al.* Pulmonary function following feeding in low-birth-weight infants. — Amer. J. Dis. Child., 1978, v. 132, N. 2, p. 139—142.
 108. *Krauss A., Thibeault D., Auld P.* Acid-base balance in cerebrospinal fluid of newborn infants. — Biol. Neonate, 1972, v. 21, p. 25.
 109. *Kruse R.* Osteopathien, Kalzium- und Vitamin-D-Stoffwechselstörungen unter antiepileptischer Langzeittherapie. — Bibl. Psychiat., 1975, Bd. 151, S. 114 (Karger Basel).
 110. *Kubista E.* Einfluss des Sozialstatus auf Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. — Wiener med. Wochenschr., 1977, Bd. 127, S. 341—346.
 111. *Külz J.* Electroenzephalographie im Kindersalter. In: H. G. Niebelung; Einführung in die Electroenzephalographie: 2. Aufl., Leipzig; J. A. Barth Verlag, 1980.
 112. *Kulz J., Khleif F.* Untersuchungen zum Verlauf von Blitz-, Nick- und Salaamkrämpfen im Kindersalter unter verschiedenen Therapieformen. — Wiss. Z. d. Wilhelm—Pieck—Universität Rostok, 1978, Bd. 2, S. 237.
 113. *Kuhne H., Schmeckeblat S.* Morbiditätsanalyse der Retinopathia praematorum. In: Ophthalmologische Probleme in der Perinatalperiode: /hrsg. v. M. Tost, W. Rumler. Martin-Luther Univ. Halle-Wittenberg, Wiss. Beitr., 1979, 27, (R 47).
 114. *Kyank H., Kruse H.-J., Adamsent S., Plesse R.* Standartwerte für Geburtsgewichte und Geburtslangen von Neugeborenen in der DDR. — Zbl. Gynäkol., 1977, Bd. 99, S. 461.

115. *Larroche Y. C.* Developmental pathology of the neonate. N. Y., 1977. Excerpta Medica. Amsterdam: 1977, p. 525.
116. *de Lemos R. A.* Effect of positive pressure ventilation on cerebral blood flow in the newborn infant. — *Clin. Perinat.*, 1978, v. 5, N. 2, p. 395—409.
117. *Lesny I.* Entwicklungsdiagnostik in der Kinderneurologie. Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit, 1965.
118. *Lilienfeld A. M., Pasamanick B.* The association of maternal and fetal factors with development of cerebral palsy. — *Am. J. Hygiene*, 1951, v. 53, p. 262.
119. *Litschgi M., Wanner B.* Einfluss der EPH+Gestöse auf die Schwangerschaftsdauer. — *Ther. Umschau*, 1978, Bd. 35, S. 449.
120. *London D. A., Carroll B. A.* Sonography of ventricular size and germinal matrix hemorrhage in premature infants. — *Am. J. Neuroradiol.*, 1980, v. 1/4, p. 295—300.
121. *Lowry O. H., Passoneau J. V., Hasselberger F. X., Schulz D. W.* Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathways in brain. — *J. Biol. Chem.*, 1964, v. 239, N. 1, p. 18—30.
122. *Malinger A. D., Wertheimer J. S.* Preliminary results of computed tomography of neonatal brain hypoxia-ischemia. — *J. Comput. assisted Tomography*, 1980, v. 4/4, p. 457—467.
123. *Menzl J. B., Bichler A., Scholz K.* et al. Einfluß des Alters Erstgeborener auf die perinatale Morbidität und Mortalität. — *Z. Geburtsh. u. Perinat.*, 1977, Bd. 181, s. 168—173.
124. *Marholev K.* Teenagerschwangerschaft und Geburt. — *Acta obstet. a. gynecol. Scand.*, 1975, v. 47, p. 11—16.
125. *Mau G., Netter P.* Die Bedeutung sozio-ökonomischer Faktoren für den Schwangerschaftsausgang. — *Gynäkologie*, 1977, Bd. 10, S. 41—48.
126. *Mau G.* Frühgeburtsrisiko bei rezidivierenden Schwangerschaftsblutungen. — *Z. Geburtsh. u. Perinat.*, 1977, Bd. 181, S. 17—21.
127. *Mayer P. S., Wingate M. B.* Obstetrical factors in cerebral palsy. — *Obstet. a. Gynecol.*, 1978, v. 51, p. 399—406.
128. *Menzel K., Buchenau W., Schambach K., Topke B.* Untersuchungen zur spätacidose neu- und frühgeborenen. — *Pediat. Grenzgeb.*, 1978, Bd. 17, N. 5, S. 237—244.
129. *Misrahy G. A., Beran A. V., Spradley J. F., Garwood V. P.* Fetal brain oxygen. — *Amer. J. Physiol.*, 1960, v. 199, N. 6, p. 959.
130. *Mobius W., Seewald H. J., Krause W., Sonntag Ch.* Bedeutung und Ergebnisse der Schwangerenberatung. — *Munch. Med. Wochenschr.*, 1973, Bd. 115, S. 1541—1549.
131. *Mohr M.* Schwangererhahrung. — *Zbl. Gynakol.*, 1979, Bd. 101, S. 145.
132. *Myers R. E.* Experimental models of perinatal brain damage: Relevance to human pathology. In: *Intrauterine asphyxia and the developing brain*. Edited by L. Gluck, Chicago—London: Year Book Medical Publishers, 1977. — p. 507.
133. *Myers R. E.* A unitary theory of causation of anoxic and hypoxic brain pathology. In: *Cerebral Hypoxia and its Consequences*/Eds. S. Fann, Y. N. Davis, *Advances in Neurology*, v. 26, N. Y.: Raven Press, 1979, p. 195—214.
134. *Neucombe R., Chalmers I.* Change in distribution of gestational age and birth weight among firstborn infants of Cardiff residents. — *Brit. Med. J.*, 1977, p. 925—926.

135. *Norman M. Y.* Perinatal brain damage. — Perspectives in pediatric pathology, 1978, v. 4, p. 41—92.
136. *Olischer R. M.* Liquorsyndrome. In: C. Gollnitz Neuropsychiatrie len und Verhaltensweisen in der Schwangerschaft. I. Mitteilung.— Zbl. Gynäkol., 1978, Bd. 100, S. 877—884.
137. *Oja S. S.* Studies on protein metabolism in developing rat brain. — Ann. Acad. Sci. Fenn., 1968, v. 131, p. 7—81.
138. *Olson L., Fuze K.* Further mapping out of central noradrenergic nervous systems projections of the "subcoeruleus" area. — Brain Res., 1972, v. 93, p. 289—295.
139. *Olischer R. M.* Liquorsyndrome. In: C. Gollnitz Neuropsychiatrie des Kindes- und Jugendalters, Jena: VEB Gustav Fischer Verlag, 1975.
140. *Pape K. E., Wigglesworth Y. S.* Hemorrhage, ischemia and perinatal brain. London: Heinemann Medical Books, 1979, p. 196.
141. *Papiernik E., Berkhauser E.* Coefficient de risque d'accouchement premature (C. R. A. P.) — La Press med., 1969, v. 77, p. 793.
142. *Papiernik E., Kaminski M.* Multifactorial study of the risk of prematurity at 32 weeks of gestation. I. A study of frequency of 30 predictive characteristics. — J. Perinat. Med., 1974, v. 2, p. 30.
143. *Papile L. A., Burstein J., Burstein R., Koffer H.* Incidence and evolution of subependymal intraventricular hemorrhage. A study of infants with weight less than 1500 g. — J. Pediat., 1978, v. 92, N. 4, p. 529—534.
144. *Pavelka R., Rudelatorfer B., Schmid R., Reinold E.* Prospektive studie mit einem Prämatunitäts-Dysmatunitäts-Präventionsprogramm (PDP-Programm nach Saling) unter Berücksichtigung sozialer Faktoren. — Geburtsh. u. Frauenheilkd., 1978, Bd. 38. S. 1058—1065.
145. *Pencharz P. B., Steffee W., Cochran W.* et al. Protein metabolism in human neonates: nitrogen balance studies, estimated obligatory losses of nitrogen and whole-body turnover of nitrogen. — Clin. Sci., 1977, v. 52, p. 485—498.
146. *Plath Chr., Heine W., Richter I., Pelz L.* Die Ernährung Frühgeborener mit einer Chemisch definierten Nahrung. — Dt. Gesundh. Wesen., 1977, Bd. 32, S. 204—208.
147. *Plath Chr., Heine W., Richter I.* et al. Die tägliche Gewichtszunahme Neugeborener mit niedrigem Geburtsgewicht unter den Bedingungen der Frühernährung. — Dt. Gesundh.-Wesen., 1978, Bd.33, N. 18, S. 826—830.
148. *Plenert W., Heine W.* Normalwerte. Berlin: VEB Volk und Gesundheit, 1978.
149. *Raiha N. C. R., Heinonen K., Rassin D. K., Gaull C. E.* Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants. I. Metabolism responses and effects on growth. — Pediatrics, 1976, v. 57, p. 659.
150. *Ramtaallio P.* Relationship of maternal smoking to morbidity of the child up to the age of five. — Acta Paediat. Scand., 1978, v. 67, p. 621—624.
151. *Rautenbach M.* Liquorfunktionsprüfungen. In: U. Steiniger, H. Theile Funktional diagnostik im Kindersalter: Leipzig: VEB George Thieme, 1974.
152. *Rhea J. W., Kilby J. O.* A naso-jejunal tube for infant feeding.— Pediatrics, 1970, v. 46, p. 36.
153. *Richter S., Decker J.* Beitrag zur Pathogenese der retinopathia praematorum. In: Ophthalmologische Probleme in der Perinatal-

- periode: /hrsg. V. Tost, W. Rumler. Martin-Luther Univ. Halle-Wittenberg, Wiss. Beitr., 1979, 27 (R 47).
154. *Rihmann E.* Echoenzephalographische Befunde beim Hydrocephalus internus vor und nach Ventiloperation. — *Wiss. Z. WPU Rostock*, 1976, Bd. 25, S. 99.
 155. *Rooth G.* Transcutaneous oxygen tension measurements in newborn infants.—*Pediatrics*, 1975, v. 55, N. 2, p. 232—235.
 156. *Rothe J.* Präpartiale-pränatale Betreuung. Berlin: Volk und Gesundheit, 1967.
 157. *Rudelsdorfer B., Kucera H., Pavelka R., Reinold E.* Erste Erfahrungen auf Ergebnisse mit dem PDP-Programm nach Saling.—*Z. Geburtsh. Perinat.*, 1976, Bd. 180, S. 251—256.
 158. *Rummler S.* Der Einfluß Zigarettenrauchens der Schwangeren auf Geburtsgewicht- und lange des Neugeborenen. — *Z. Arztl. Fortbild.*, 1977, Bd. 71, S. 293—297.
 159. *Samson F. E., Quinn D. J.* Na-K-activated ATP-ase in rat brain development. — *J. Neurochem.*, 1967, v. 14, N 4, p. 421—427.
 160. *Schauler R. J., Oh W.* Composition of breast milk obtained from mothers of premature infants as compared to breast milk obtained from donors. — *J. Pediat.*, 1980, v. 4, p. 679—681.
 161. *Schillenger H., Boeker B., Weber S.* Prognose der fetalen Wachstumsretardierung. — *Geburtsh. u. Frauenheilkd.*, 1976, Bd. 6, S. 827.
 162. *Schonenberg H.* Der liquor cerebrospinalis im Kindersalter. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1960.
 163. *Schuster D., Thalhammer O.* Einfluß sozialogischer und medizinischer Veränderungen 1963—72 auf das Schwangerschaftsergebnis. I. Teil. — *Z. Geburtsh. Perinat.*, 1975, Bd. 179, S. 139—140.
 164. *Siesjo B. O. K.* Brain energy metabolism. Chichester-N. Y.-Brisbane-Toronto: John Wiley a. Sons, 1978.
 165. *Siemes H., Tritschler J., Paul N., Siegert N.* Diagnose entzündlicher Erkrankungen des ZNS im Kindersalter mit Hilfe der Liquorreihelektroforese. — *Klin. Pediat.*, 1980, Bd. 192, S. 217.
 166. *Stave U.* (ed.) Perinatal Physiology, 2nd ed. N. Y.-London: Plenum Medical Book Company, 1978, p. 960.
 167. *Stembera Z.* Die differenzierte perinatale Betreuung der Risikoschwangerschaft. — *Zbl. Gynäkol.*, 1977, Bd. 99, S. 1281—1285.
 168. *Schwarz R., Retzke U.* Gynäkologie und Geburtshilfe. Berlin: Volk und Wissen, 1977, S. 319.
 169. *Tanner J. M., Goldstein H., Whitehouse R. H.* Standards for children height at the age 2—3 years allowing for height of parents.—*Arch. Dis. Child.*, 1970, v. 45, p. 755.
 170. *Thalhammer O.* Verhütung von Frühgeburtlichkeit und pränataler Dystrophie. I. Teil. — *Z. Geburtsh. Perinat.*, 1973, Bd. 177, S. 169—177.
 171. *Tiske C. E., Filly K. A., Callen P. W.* Sonographie measurement of lateral ventricular width in early ventricular dilatation. — *J. Clin. Ultrasound*, 1981, v. 9/6, p. 303—307.
 172. *Topke B., Menzel K.* Pufferbehandlung und intrakranielle Blutung bei untergewichtigen asphyktischen Neugeborenen. — *Pädiat. und Grenzgeb.*, 1977, Bd. 1, S. 9—15.
 173. *Vassella F.* Ätiopathogenese des Hydrocephalus. — *Monatsschr. Kinderheilkd.*, 1979, Bd. 127, S. 327.
 174. *Vlach V.* Ein Screening-Test zur Früherkennung von Entwicklungsstörungen beim Säuglings. — *Padiat. Prax.*, 1972, Bd. 11, S. 385.

175. *Voigt M., Eggers H., Akkermann S. et al.* Das Einfluß simultan auftretender pränataler Risikofaktoren auf das mittlere Geburtsgewicht bei unter- und normalgewichtigen Neugeborenen. — *Z. ges. Hyg.*, 1977, Bd. 23, S. 779—782.
176. *Volpe J. J.* Neurological disorders in neonatology. *Neonatology: pathophysiology and management in newborn*. Philadelphia—Toronto: Lippincott, 1975, p. 1136.
177. *Volpe J. J.* Neonatal periventricular hemorrhage: past, present and future. — *J. Pediat.*, 1978, v. 92, N. 4, p. 693—696.
178. *Volpe J. J.* Intracranial hemorrhage in the newborn: Current understanding and dilemmas. — *Neurology*, 1979, v. 295, p. 632.
179. *Wagner F., Koob P., Brandt M., Altmann A.* Zur Problematik der Frühgeburtlichkeit. — *Dt. Gesundh.-Wesen.*, 1979, Bd. 34, S. 1581.
180. *Wechselberg K., Hubel G.* Zur Resorption und Verteilung von Methyl-Athyl-Succinimid im Serum und Liquor bei Kindern. — *Kinderheilkd.*, Berlin (W) 1967, Bd. 100, S. 10.
181. *Weil A., Schenk W., Ramsin M. S.* Epidemiologische Aspekte der idiopathischen Frühgeburt. — *Z. Geburtsh. u. Frauenheilkd.*, 1978, Bd. 182, S. 410—416.
182. *Wenderlein J. M.* Rauchen und Schwangerschaft (psychosoziale Aspekte zur Prävention von Nicotinschaden). — *Z. Geburtsh. Perinat.*, 1977, Bd. 181, S. 368—375.
183. *Westin B.* Gravidogram and fetal growth. — *Acta Obstet. Gynecol.*, Scand., 1977, v. 56, p. 273—282.
184. *Westphal B., Schwebke D., Rohmann E., Kulz J.* Aspekte bei der Erfassung und Betreuung von Risikokindern. In: *Ü. Kleinpeter, H. D. Rosler, Ergebnisse interdisziplinärer Forschung zum geschädigten Kind*. Leipzig: S. Hirzel-Verlag, 1979.
185. *Whittaker Y. S.* Cerebral palsy—the need of prevention. — *Devel. Med. a. Child Neurology*, 1979, v. 21, N. 1, p. 118.
186. *Wille L., Obladen M.* Neonatal intensive care. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1981.
187. *Windisch W. R., Schott G.* Bedeutung der antenatalen Betreuung für die Senkung der Perinatalen Morbidität unter besonderer Berücksichtigung der Ätiologie der Frühgeburt. Zwickau: Heinrich-Braun-Press, 1977.
188. *Windle W. F.* Physiology of the fetus. Relation to brain damage in the perinatal period. — Illinois, USA: Ch. C. Thomas Publ., 1971.
189. *Wu P., Teilmann P., Cabler M. et al.* Early versus late feeding of low-birth-weight neonates. — *Pediatrics*, 1967, v. 39, p. 733.
190. *Wunsche W., Todt H., Gramnitzer B.* Untersuchungen der Schulleistung von Kindern mit zerebralen Anfallsleiden in Abhängigkeit von der Therapie. — *Kinderarztl. Prax.*, 1977, Bd. 45, S. 241.
191. *Wurtman R., Wurtman J.* Nutrition and the brain. New York: Raven Press, 1977.
192. *Zoppi H. J., Andreotti G., Pajno-Ferrara F.* Exocrine Pancreas function in premature and fullterm neonates. — *Pediat. Res.*, 1972, v. 6, p. 880.
193. *Zwahr Ch., Voigt M., Lunz L. et al.* Zusammenhänge zwischen Berufstätigkeit und der Geburt von Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht. — *Zbl. Gynäkol.*, 1978, Bd. 100, S. 885—892.
194. *Zwahr Ch., Voigt M., Thielemann F. et al.* Mehrdimensionale Geburtsgewicht—unter Berücksichtigung von alter, parität und Berufstätigkeit. — *Zbl. Gynäkol.*, 1979, Bd. 101, S. 1015—1024.