рует уровни IgG, IgM, IgA в сыворотке крови детей с РНС, однако повышения концентраций иммуноглобулинов являются транзиторными, что требует дальнейшего мониторинга и свидетельствует о возможности повторных введений препаратов ИГВВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шабалов Н.П., Иванов Д.О.* Неонатология. Том 2. М.: МЕДпресс-информ, 2006:7–43.
2. *Stiehm E.R., Ochs H.D., Winkelstein J.A.* Immunologic Disorders in Infants and Children. 5th Ed. Elsevier Inc., USA, Philadelphia, PA, 2004.
3. *Avery G.B., Fletcher M.A., MacDonald M.G.* Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn. 5th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, USA, Philadelphia, PA, 1999.
4. *Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B.* Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Ed. International Edition. Saunders (An Imprint of Elsevier), USA, Philadelphia, PA, 2004.
5. *Cloherty J.P., Eichenwald E.C., Stark A.C.* Manual of Neonatal Care. 5th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, USA, Philadelphia, PA, 2004:287–313.
6. *Goldstein B., Giroir B., Randolph A.* and the members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. Pediatric Critical Care Medicine. 2005; 6 (1): 2–8.
7. *Remington J.S., Klein J.O., Wilson C.B., Baker C.J.* Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th Ed. Elsevier Inc., USA, Philadelphia, PA, 2006.
8. *Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Соколовская Ю.В., Евтеева Н.В.* Объективные диагностические критерии сепсиса у новорожденных. Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005;4(5–6):113–115.
9. *Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Дегтярева М.В.* Сепсис. В кн.: Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007:673–687.
10. *Антонов А.Г., Аширкова Н.В., Бирюкова Т.В. и др.* Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии. Вопр. практической педиатрии. 2007;2(2):56–64.

© *Коллектив авторов, 2006*

И.Г. Михеева[1], Е.Н. Рюкерт[1], О.С. Брусов[2], М.И. Фактор[2], Т.Г. Верещагина[1], О.Б. Курасова[1], С.Я. Рудницкая[3]

СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

[1]РГМУ, [2]Научный центр психического здоровья РАМН,
[3]отделение патологии новорожденных Измайловской ДГКБ, Москва

Изучали уровень серотонина у 63 новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением (ГИП) ЦНС и 14 здоровых доношенных новорожденных. Выявлено увеличение уровня серотонина на 2-й, 3-й, 4-й неделях жизни по сравнению с уровнем на 4–7-й день жизни. Подобная возрастная динамика сохранялась как у доношенных, так и у недоношенных детей с ГИП ЦНС. У детей с ГИП ЦНС в раннем неонатальном периоде выявлены достоверные отличия уровня серотонина в зависимости от неврологического статуса (синдромы угнетения и возбуждения ЦНС), способа родоразрешения и наличия задержки внутриутробного развития. Таким образом, пик нейромедиатора-серотонина в сыворотке крови – конец 1-го месяца жизни, что, видимо, связано с активными процессами нейроонтогенеза. Патологическое течение беременности и родов влияет на уровень серотонина у новорожденных. При ГИП ЦНС уровень серотонина отражает общую двигательную активность ребенка.

Serum serotonine level was studied in 63 neonates with hypoxic- ishemic CNS lesion (CNS HIL) and in 14 healthy mature neonates. Serotonine level increased on 2nd, 3rd and 4th weeks of life in comparison with its level on 4th –7th days of life. This age dynamic occurred both in mature and in premature born neonates with CNS HIL. Children with CNS HIL in early neonatal period demonstrated significant difference in serotonine level in dependence on neurological state (syndrome of CNS depression or irritation); on type of delivery management and on presence of delayed intrauterine development signs. So, peak of this neuromediator serum concentration occurred in the end of 1st month of life and was due to active process of neuroontogenesis. Serum serotonine level in patients with CNS HIL reflected general motor activity of patient.

Поражения нервной системы у детей являются актуальной медицинской и социальной проблемой. В структуре детской инвалидности они составляют около 50%, из них 70–80% случаев обусловлены перинатальными факторами [1]. Среди многих факторов, повреждающих головной мозг плода и новорожденного, особое место занимает гипоксия. Причиной гипоксии является патологи-

ческое течение беременности и родов, которое приводит к поражению нервной системы. В России гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (ГИП ЦНС) регистрируется у 15,6 доношенных и у 88 недоношенных на 1000 новорожденных [2].

Патогенез ГИП ЦНС сложен и, несмотря на многочисленные исследования, полностью не изучен. Основные патогенетические механизмы ГИП ЦНС связаны с нарушением мозгового кровотока, изменением реологических свойств крови, нарушением обмена нейротрансмиттеров, метаболическими расстройствами, гибелью нейронов. Большинство этих процессов сопряжено с действием такого биологически активного вещества, как серотонин, обладающего широким спектром действия в организме человека, начиная с ранних этапов внутриутробного развития. Он важен в раннем эмбриогенезе и неслучайно обнаружен в клетках зародыша человека на донервных этапах развития [3]. Известны нейротрофические эффекты серотонина на развивающуюся нервную ткань. Так, серотонин оказывает влияние на пролиферацию нейроглии, дифференцировку нейронов, синаптогенез, миелинизацию аксонов и ускоряет формирование функциональной активности нервных клеток [4]. В экспериментальных работах доказано негативное влияние дефицита серотонина на нервную ткань в критические периоды внутриутробного развития ЦНС [5]. Высказано предположение, что при антенатальной гипоксии замедляется врастание серотонинергических волокон в гиппокамп и кору головного мозга, усиливается дегенерация серотонинергических аксонов и нарушается баланс биогенных аминов в мозге плода и новорожденного ребенка [6].

Серотонинергическая система мозга участвует в регуляции общего уровня активности ЦНС, циклов сна–бодрствования, общей двигательной активности, разных форм поведения, процессов памяти и обучения.

За пределами ЦНС серотонин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры, обладает сосудосуживающим эффектом, усиливает перистальтику кишечника, оказывает слабое бронхоспастическое действие, а также вызывает агрегацию тромбоцитов. Описано нормализующее влияние физиологических концентраций серотонина на микроциркуляцию [7].

Вышеуказанные эффекты серотонина как в ЦНС, так и за ее пределами позволяют предположить участие этого биологически активного вещества в патогенезе ГИП ЦНС.

Целью нашего исследования явилось изучение возрастных изменений уровня серотонина в сыворотке крови здоровых новорожденных и детей с ГИП ЦНС.

Материалы и методы исследования

Обследовано 63 ребенка с ГИП ЦНС (32 доношенных и 31 с I степенью недоношенности) и 14 здоровых доношенных новорожденных. У 36 детей обследование проводили в динамике.

Диагноз ГИП ЦНС установлен на основании данных акушерско-гинекологического анамнеза, анализа состояния детей при рождении, клинического обследования, оценки неврологического статуса, лабораторных и инструментальных методов обследования, включая нейросонографию (НСГ).

У детей с ГИП ЦНС 52% матерей имели соматические заболевания, 63% – гинекологические заболевания, в 87% случаев отмечалось неблагоприятное течение беременности (угроза прерывания – у 37,1%, токсикоз – у 30,7%, анемия – у 27,4%, ОПГ-гестоз – у 17,7%, хроническая фетоплацентарная недостаточность – у 9,7%, истмико-цервикальная недостаточность – у 6,5%). Патологическое течение самостоятельных родов отмечалось у 29 (46,8%) матерей, экстренное кесарево сечение проведено у 14 (22,6%). Оценку по шкале Апгар при рождении 7 баллов и менее имели 54 (86,4%) ребенка. На момент обследования 29 (46%) детей находились в среднетяжелом состоянии, 34 (54%) – в тяжелом. При клиническом обследовании дыхательные нарушения в виде синдрома дыхательных расстройств (СДР) I и II типов имели 35 (56%) детей, аспирационого синдрома – 13 (21%). Коньюгационная желтуха отмечалась у 45 (72%) детей, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) – у 26 (42%), постгипоксическая кардиопатия – у 13 (21%) обследованных детей. У всех детей имели место нарушения неврологического статуса. Синдром угнетения ЦНС в виде снижения двигательной активности, коммуникабельности, мышечной гипотонии, гипорефлексии отмечался у 30 (48%) детей. Повышенная нервно-рефлекторная возбудимость (беспокойство, тремор, спонтанный рефлекс Моро, повышенный мышечный тонус) выявлена у 15 (24%) новорожденных. У 18 (28%) детей имело место сочетание синдрома угнетения с элементами возбуждения. Характерные для перенесенной гипоксии изменения данных НСГ (повышение эхогенности перивентрикулярной области или вещества мозга) были выявлены у всех детей этой группы.

Концентрацию серотонина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы IBL (Германия). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica for Windows».

Результаты и их обсуждение

Установлено, что у здоровых новорожденных детей на 4–7-е сутки уровень серотонина не отличался от уровня взрослых, затем происходило его быстрое нарастание и наибольшие концентрации серотонина отмечались в конце 1-го месяца жизни (рис. 1), что совпадает с данными литературы [8] и, видимо, связано с интенсивными процессами нейроонтогенеза у новорожденного ребенка. На протяжении первых

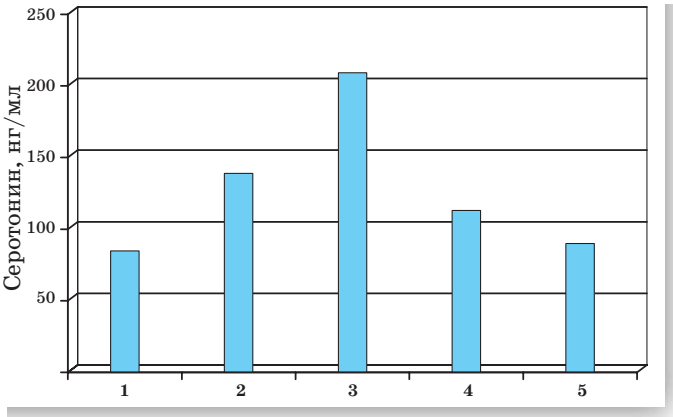

Рис. 1. Динамика уровня серотонина сыворотки крови у здоровых детей первых 6 месяцев жизни.
1 – 4–7 дней, 2 – 8–15 дней, 3 – 16–30 дней, 4 – 1–6 месяцев, 5 – взрослые.

месяцев жизни уровень серотонина снижается, но остается несколько выше, чем у взрослых.

Ранний неонатальный период является очень важным этапом в адаптации ребенка к внеутробной жизни. Клеточным субстратом адаптации и интенсивного развития мозга после рождения является запуск дендритного ветвления, формирование новых сетей межнейрональных связей, на базе которых в дальнейшем будут формироваться постнатальные функциональные системы [9]. У детей, перенесших гипоксию в перинатальном периоде, высок риск дезадаптации и развития функциональных отклонений в деятельности нервной системы в последующие возрастные периоды.

Из всех наблюдаемых детей с ГИП ЦНС на 4–7-е сутки жизни было обследовано 40 новорожденных, из которых 25 были доношенными и 15 – с недоношенностью I степени (срок гестации 32–36 нед). Как видно из таблицы, достоверных отличий в уровне серотонина у доношенных детей с ГИП ЦНС по сравнению с контролем на 4–7-е сутки жизни не выявлено. У недоношенных детей с ГИП ЦНС выявлена тенденция ($p=0,12$) к снижению уровня серотонина по сравнению с доношенными.

Нами проанализирована зависимость между уровнем серотонина на 4–7-й день жизни и ГИП ЦНС у новорожденных. Оказалось, что у доношенных детей с синдромом возбуждения ЦНС уровень серотонина достоверно ($p<0,01$) выше значений детей с синдромом угнетения ЦНС (рис. 2). Так, у доношенных детей с преобладанием синдрома угнетения ЦНС ($n=8$) содержание серотонина в сыворотке крови составило 70,36±9,46 нг/мл и было ниже контрольной группы ($p=0,65$); у детей с синдромом возбуждения ЦНС – 124,39±10,45 нг/мл ($n=9$), что значительно выше контрольной группы ($p=0,053$). Полученные данные соотносятся с физиологической ролью серотонина – важного нейромедиатора, регулирующего уровень активности ЦНС, путем влияния на мотонейроны и элементы центральных генераторов паттернов движения, расположенных в стволе мозга и спинном мозге [10].

В группе недоношенных новорожденных с синдромом угнетения ЦНС также выявлено снижение уровня серотонина по сравнению с детьми с синдромом возбуждения ЦНС, но различия недостоверны ($p=0,12$). Так, содержание серотонина в сыворотке крови детей с синдромом угнетения ЦНС составило 63,56±8,23 нг/мл ($n=11$), а у детей с синдромом возбуждения ЦНС – 102,23±36,26 нг/мл ($n=4$). Число детей с угнетением ЦНС в этой группе значительно преобладало, что, по-видимому, связано с незрелостью мозга недоношенного ребенка, меньшим количеством миелинезированных нервных клеток в высших отделах нервной системы. Поэтому снижение спонтанной двигательной активности, мышечная гипотония и гипорефлексия в раннем неонатальном периоде характерны для недоношенного ребенка [1].

Нами также изучалась взаимосвязь между уровнем серотонина у новорожденных 4–7-х суток жизни

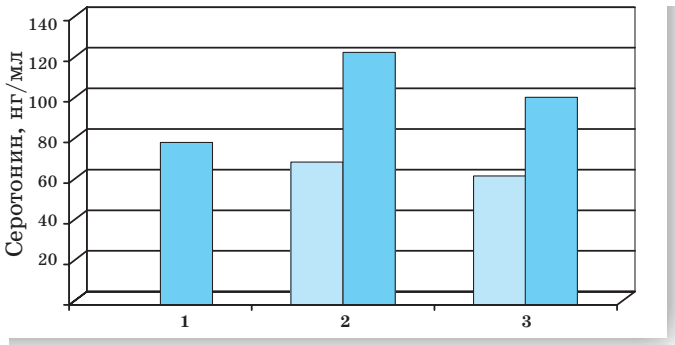

Рис. 2. Содержание серотонина в сыворотке крови новорожденных 4–7-х суток жизни с ГИП ЦНС в зависимости от характера неврологической симптоматики.
1-й столбик – синдром угнетения ЦНС, 2-й столбик – синдром гипервозбудимости; здесь и на рис. 3 и 4: 1 – контроль, 2 – доношенные новорожденные с ГИП ЦНС, 3 – недоношенные с ГИП ЦНС.

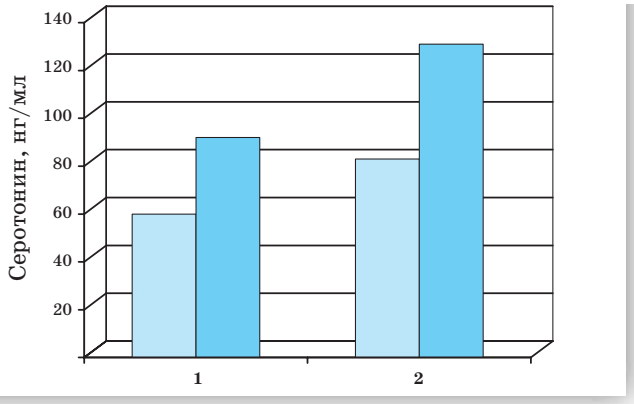

Рис. 3. Содержание серотонина в сыворотке крови новорожденных 4–7-х суток жизни с ГИП ЦНС в зависимости от способа родоразрешения.
1-й столбик – самостоятельные роды, 2 – кесарево сечение.

и способом родоразрешения их матерей (рис. 3). Так, содержание серотонина в сыворотке крови доношенных детей, рожденных путем операции кесарево сечение, составило 131,06±30,93 нг/мл (n=5), что достоверно ($p<0,05$) выше уровня у детей, рожденных путем самопроизвольных родов – 84,89±8,21 нг/мл (n=20). Аналогичная тенденция выявлена в группе контроля того же возраста, но отличия недостоверны, так как группы малочисленны.

По-видимому, физиологические роды через естественные родовые пути позволяют обеспечить механизм интранатальной гибернации плода (состояние пониженной жизнедеятельности), а операция кесарево сечение его нарушает. По данным литературы нельзя исключить участие серотонинергической системы в этом важном приспособительном механизме, при котором снижается потребность в кислороде, и многократно возрастает устойчивость к гипоксии [11].

Одним из объективных маркеров хронической внутриутробной гипоксии является задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР). В нашем исследовании 26 новорожденных детей с ГИП ЦНС (14 доношенных и 12 недоношенных) имели ЗВУР по гипотрофическому типу. Как показано на рис. 4, в группе доношенных детей 4–7-х суток жизни со ЗВУР уровень серотонина сыворотки крови был достоверно выше ($p<0,01$) значений у детей, рожденных с нормальной массой тела, и составил 125,35±16,12 и 73,31±8,06 нг/мл соответственно. У недоношенных детей со ЗВУР также прослеживалась тенденция к повышению серотонина в сыворотке крови по сравнению с его содержанием у детей с массой тела, соответствующей гестационному возрасту (88,41±14,93 и 57,44±10,31 нг/мл, $p=0,10$). Вероятно, полученные данные отражают патогенетические аспекты развития ЗВУР, так как серотонин является одним из основных гуморальных регуляторов плацентарного кровотока. У беременных с фетоплацентарной недостаточностью, которая является частой причиной ЗВУР и хронической внутриутробной гипоксии плода, выявлено увеличение серотонина в крови и уменьшение объема сосудов микроциркуляторного русла плаценты [12, 13].

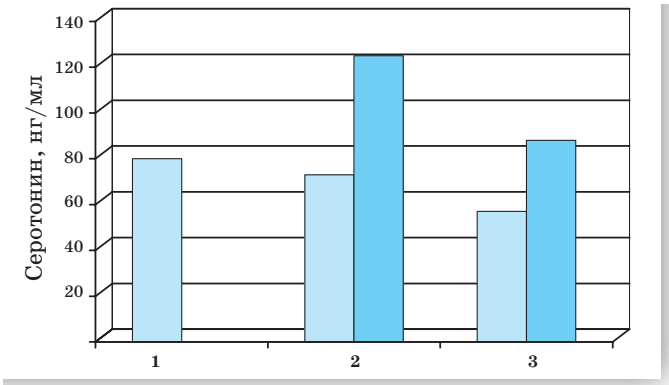

Рис. 4. Содержание серотонина в сыворотке крови новорожденных 4–7-х суток жизни с ГИП ЦНС и ЗВУР.
1-й столбик – отсутствие ЗВУР, 2-й столбик – наличие ЗВУР.

В позднем неонатальном периоде динамика уровня серотонина была исследована у 52 детей с ГИП, из них 25 доношенных и 27 недоношенных новорожденных. На фоне проводимой комплексной терапии с использованием препаратов, улучшающих микроциркуляцию, стимулирующих метаболизм в тканях мозга, воздействующих на нейромедиаторные системы, неврологический статус детей приближался к норме. У новорожденных с синдромом угнетения ЦНС повышались двигательная активность, мышечный тонус и коммуникабельность, восстанавливались рефлексы. Дети с повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью становились спокойнее, уменьшался тремор, постепенно нормализовались рефлексы и мышечный тонус.

Содержание серотонина в сыворотке крови и доношенных, и недоношенных новорожденных с ГИП ЦНС возрастало и к концу 1-го месяца жизни в обеих группах достигало уровня здоровых новорожденных (см. таблицу) и так же, как в группе взрослых, превышало его значения более чем в 2 раза. По-видимому, к концу 1-го месяца жизни метаболизм серотонина в нервной системе стабилизируется. Различия в содержании серотонина в позднем неонатальном периоде в зависимости от способа родоразрешения и наличия ЗВУР как у доношенных, так и у недоношенных детей не выявлялись. Отличия уровня серотонина в зависимости от исходного неврологического статуса прослеживались в этом возрастном периоде только у недоношенных новорожденных. Таким образом, у недоношенных новорожденных с ГИП ЦНС в отличие от доношенных не происходит полной нормализации уровня серотонина сыворотки крови, что может

Таблица

Содержание серотонина в сыворотке крови новорожденных детей с ГИП ЦНС в зависимости от гестационного возраста

Возраст, дни жизни	Серотонин, нг/мл		
	Контрольная группа	Доношенные с ГИП ЦНС	Недоношенные с ГИП ЦНС
4–7	80,19± 19,05 (n=8)	94,12± 9,42 (n=25)	71,89± 9,49 (n=15)
8–15	139,00± 31,70 (n=6)	154,79± 27,95* (n=9)	171,60± 36,02* (n=9)
>16	209,25± 61,10* (n=6)	213±19,48 (n=16)	208,27± 25,67 (n=18)

* $p<0,05$ при сравнении показателей у детей на 4–7-й день жизни.

свидетельствовать о более низких компенсаторных возможностях детей, рожденных преждевременно.

Заключение

Результаты наших исследований показали, что у новорожденных наибольшие концентрации серотонина в сыворотке крови отмечаются в конце 1-го месяца жизни, что совпадает с началом критического постнатального периода развития нервной системы, когда происходят запуск дендритного ветвления и активация синаптогенеза [9]. Учитывая выраженное влияние серотонина на процессы нейроонтогенеза, можно предположить, что эта ситуация неслучайна. Дисбаланс серотонина, выявленный нами у новорожденных с ГИП ЦНС при патологическом течении беременности и родов у матерей, может оказать негативное влияние на рост и развитие нервной системы ребенка. При ГИП ЦНС уровень серотонина сыворотки крови отражает общую двигательную активность ребенка, что соотносится с эффектами этого нейромедиатора в ЦНС. Вероятно, физиологические концентрации серотонина имеют особое значение в периоде интенсивно текущих процессов онтогенеза нервной системы новорожденного ребенка, перенесшего перинатальную гипоксию.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Барашнев Ю.И.* Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001.
2. *Шабалов Н.П.* Неонатология. Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
3. *Бузников Г.А.* Нейротрансмиттеры в онтогенезе. М.: Наука, 1987.
4. *Чубаков А.Р.* Биогенные амины и развитие мозга. М.: Медицина, 1988.
5. *Отеллин В.А.* Формирование патологий головного мозга в эмбриональный период. Природа. 2003; 9: 23–28.
6. *Маслова М.В., Граф А.В., Соколова Н.А. и др.* Влияние острой прогестационной гипоксии на баланс биогенных аминов в головном мозге у потомства белых крыс и их пептидная коррекция. Бюлл. эксп. биол. и мед. 2003; 136(8): 142–144.
7. *Симоненков А.П., Федоров В.Д.* Общность клинических проявлений синдрома серотониновой недостаточности и интоксикационного синдрома. Бюлл. экспер. биол. 1997; 123 (6): 604–613.
8. *Anderson G.M., Czarkowski K., Ravski N., Epperson C.N.* Platelet serotonin in newborns and infants: ontogeny, heritability and effect of in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. Pediatric Research. 2004; 56: 418–422.
9. *Скворцов И.А., Ермоленко Н.А.* Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
10. *Николс Дж., Мартин Р.А., Валлас Б., Фукс П.А.* От нейрона к мозгу. М.: Едиториал УРСС, 2003.
11. *Бабкин П.С., Бабкина И.П.* Интранатальная гибернация плода. Воронеж: Изд-во ВГУ, 1987.
12. *Акимова И.К., Артеменко Г.Я., Говоруха И.Т.* Юбилейный сборник научных работ, посвященный 45-летнему юбилею научной, педагогической и лечебной деятельности д.м.н., проф. Новиковой Р.И. Донецк, 2000.
13. *Третьякова М.Б.* Особенности агрегационной активности тромбоцитов в цельной крови и богатой тромбоцитами плазме у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Педиатрия. 2005; 3: 8–11.

© Коллектив авторов, 2007

О.Г. Семенков, А.С. Иова, А.М. Лебедько, Г.О. Рознер

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

ГУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Ульяновск, РФ

В 32 наблюдениях подтверждена высокая клиническая эффективность комплексного лечения тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. Поэтапное применение тканевого активатора плазминогена, ликворофильтрации и вентрикулосубгалеального шунтирования позволило существенно сократить показатели летальности, ускорить процесс санации спинно-мозговой жидкости, сократить количество шунтозависимых больных, улучшить качество жизни при катамнестическом наблюдении в течение года.

Authors analyzed 32 cases of severe neonatal intraventicular hemorrhages and proved high clinical efficacy of complex treatment. Stage-by- stage application of tissue plasminogen activator, cerebrospinal fluid filtration and ventriculosubgaleal shunting allowed to decrease mortality, to reduce duration of cerebrospinal fluid sanitation period, to reduce rate of shunting- depended children. One year follow-up showed improvement of patient's life quality.

Патологическое воздействие на головной мозг недоношенного ребенка при тяжелых формах внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) является многофакторным и ведет к изменениям кровоснабжения, ликвородинамики, метаболическим нарушениям, как на молекулярно-клеточном