

Н.П. ШАБАЛОВ

НЕОНАТОЛОГИЯ

ТОМ 1

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» в качестве учебного пособия для образовательных учреждений, реализующих образовательные программы высшего образования по специальности «Педиатрия»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

Глава 3

АНТЕНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Аntenатальная патология (от лат. *ante* — впереди, раньше; *natus* — рождение) — все виды отклонений нормального развития зародыша в период от момента образования зиготы до начала родов.

Типичное проявление антенатальной патологии — **врожденные пороки развития** — грубые анатомические изменения органа и тканей (или системы органов), приводящие к расстройствам функции. Частота врожденных пороков развития (ВПР), по данным Комитета экспертов ВОЗ, колеблется в разных странах от 0,27 до 7,5% (в среднем около 2–3%) всех живорожденных. На протяжении всех лет XXI в. в Санкт-Петербурге частота диагностируемых у новорожденных врожденных пороков развития составляет около 2,5%. В то же время у 15–25% умерших в перинатальном периоде жизни и у 70–80% спонтанных абортусов находят пороки развития, причем у 20% детей ВПР множественные. В структуре перинатальной смертности ВПР занимают второе-третье место.

Другой частый признак внутриутробной патологии — **задержка внутриутробного развития**, проявляющаяся, в частности, низкой массой при рождении, частота которой колеблется в разных странах мира от 6,5 до 30% всех новорожденных.

Однако **не всегда антенатальная патология может быть выявлена при рождении или в неонатальный период**. Например, последствия антенатального поражения мозга плода алкоголем могут впервые четко проявиться в виде снижения интеллекта в дошкольном или школьном возрасте.

Еще в начале 80-х гг. XX в. был составлен список препаратов, способных вызвать **поведенческий тератогенез** у животных при назначении перинатально: это андрогены и их антагонисты, эстрогены и их антагонисты, туринал[®] и другие гестагены, кортикостероиды, Тироксин[®], резерпин, бензодиазепины, нейролептики, транквилизаторы, фенобарбитал и пентобарбитал[®], антидепрессанты, противосудорожные средства (Дифенин[®], триметин[®], вальпроевая кислота и др.), цитостатики, гипервитаминозы D и A. Обладают ли эти средства подобным эффектом у человека (хотя бы часть из них), пока не ясно, ибо слишком велика роль наследственных и средовых факторов в пластичности психики и поведения человека.

В середине 1980-х гг. в России зарегистрировано **открытие А.Г. Маленкова и соавт.**, формула которого такова: **чувствительность или устойчивость к опухлевому росту у человека определяется течением и событиями перинатального периода**. Действительно, обычно численность лейкозного клона в момент

выявления острого лейкоза составляет около 10^{12} клеток. Минимальное время, необходимое для образования такого количества клеток, — 1 год, а максимальное — 10 лет, в среднем 3,5 года, что совпадает с пиком частоты выявления лейкозов у детей. Отсюда вытекает, что второе пусковое событие лейкемогенеза (первое — наиболее вероятно, вертикальная передача онкогена с половыми клетками родителей) у ребенка, заболевшего острым лейкозом, произошло в перинатальном периоде (т. е. образовалась первая лейкемическая клетка).

Существует несколько различных классификаций периодов антенатального развития человека. Согласно ставшей классической классификации Института Карнеги (США), разработанной на основе уникальной коллекции зародышей человека, эмбриогенез человека разделяют на 23 стадии, охватывающих и ранний фетальный период (Баранов В.С., 2006). Основные события внутриутробного развития по классификации Карнеги представлены в табл. 3.1. В практическом акушерстве используется более упрощенный вариант классификации, согласно которому I триместр беременности (до 11-й недели беременности) соответствует эмбриональному периоду развития, II и III — фетальному (Айла-мазян Э.К., 1998).

Профилактика представлена ниже.

Таблица 3.1. Основные морфологические характеристики зародыша человека с 1-й по 23-ю стадии развития по классификации Карнеги (проэмбриональный период — стадии I–VIII; эмбриональный период — стадии IX–XXII, ранний фетальный период (стадия XXIII) (Баранов В.С., 2006)

Стадия по Карнеги	Возраст зародыша, дни	Менструальный возраст + 2 нед	КТР, мм	Морфологические особенности
Преэмбриональный период				
1	0–2	2^0	0,2	Оплодотворение, зигота
2	2–4	2^{+2} – 2^{+3}	0,2	От 2 до 16 бластомеров
3	4–5	3^{-3} – 3^{-2}	0,2	Стадия компактизации, ранняя бластоциста, образование трофобласта и внутренней клеточной массы (ВКМ)
4	5–6	3^{-2} – 3^{-1}	0,2	Освобождение от блестящей оболочки («хэтчинг»), начало имплантации
5	6–7	3^0 – 4^{-2}	0,2	Деламинизация (расслоение) ВКМ бластоцисты с образованием эктодермы и энтодермы (1-я фаза гастрюляции); первичный желточный мешок (ЖМ); разрастание трофобласта, начало образования ворсин
6	7–15	4^{-1} – 4^{+1}	0,2–0,4	Вторичный ЖМ, эмбриональный диск грушевидной формы, 2-я фаза гастрюляции, первичная полоска, кровяные островки в стенке ЖМ
7	16–18	4^{+1} – 4^{+3}	0,4	Формирование трех зародышевых листков, появление хорды

Продолжение табл. 3.1

Стадия по Карнеги	Возраст зародыша, дни	Менструальный возраст + 2 нед	КТР, мм	Морфологические особенности
8	18–20	$4^{+3}-5^{-2}$	1,0–1,5	Формирование нервной пластинки, нервного желобка, образование первичных сосудов
Эмбриональный период				
IX	20–21	$5^{-2}-5^0$	1,5–2,5	Первые сомиты (3 пары), вторичные ворсинки, начало формирования сердца, появление предпочки
X	21–22	$5^{+1}-5^{+2}$	2,0–3,5	4–12 сомитов, нервные валики начинают смыкаться в средней части, появляются 2 пары жаберных дуг, зачатки глаз, слуховые плакоды
XI	22–26	$5^{+2}-6^{-2}$	2,5–4,5	13–20 сомитов, нейропоры открыты, 3–4 пары жаберных дуг, эмбрион приобретает С-образную форму, сердечная трубка S-образная, ритмично сокращается
XII	26–30	$6^{-2}-6^{+2}$	3,0–5,0	21–29 сомитов, определяются почки верхних конечностей, закрывается задний нейропор; закладываются печень, поджелудочная железа, пищевод, трахея, легкие, клапаны и перегородка сердца; начинается развитие мышц конечностей
XIII	28–32	6^0-7^{-3}	4,0–6,0	30–40 сомитов, появляются почки нижних конечностей, удлиняются и дифференцируются почки верхних конечностей, формируются слуховые пузырьки, передний, средний и задний мозг, аортальные дуги
XIV	31–35	$6^{+3}-7^0$	5,0–7,0	Верхние конечности разделяются на плечо и предплечье, определяется зачаток кисти, видны мандибулярные и гноидные дуги, ротовая ямка, сердце четырехкамерное, формируются зачатки легких, закладка третичной (постоянной) почки, мочевого пузыря
XV	35–38	7^0-7^{+3}	7,0–10	Размеры мозга увеличиваются на 1/3, передний нейропор закрыт, видны 4 пары жаберных дуг, определяются мандибулярные и максиллярные дуги, носовые ямки, формируются стопы, гонады заселяются первичными половыми клетками (ППК)

Продолжение табл. 3.1

Стадия по Карнеги	Возраст зародыша, дни	Менструальный возраст + 2 нед	КТР, мм	Морфологические особенности
XVI	37–42	$7^{+2}-8^0$	8,0–12	Пигментация глаз, начало оксификации костей, закладываются зубная пластинка и зачатки зубов, дифференцированы основные части конечностей
XVII	42–44	8^0-8^{+2}	11,0–14,0	Определяются закладки пальцев верхних конечностей, формируется диафрагма, появляется половой бугорок, почки начинают вырабатывать мочу
XVIII	44–47	$8^{+2}-9^{-1}$	13,0–17,0	Определяются бедро, голень, пальцы нижних конечностей, срастаются веки, появляются соски
XIX	47–51	$9^{-1}-9^{+2}$	16–18	Туловище удлиняется и несколько выпрямляется; определяются полушария мозга, ушные раковины расположены низко, глаза в боковых частях головы развивается задний мозг
XX	51–53	$9^{+2}-10^{+3}$	18–22	Верхние конечности удлинены, согнуты в локтях, определяются коленные и голеностопные суставы, различаются пальцы стоп
XXI	52–56	$10^{-3}-10^{-2}$	22–24	Поздняя эмбриональная стадия, конечности хорошо дифференцированы, пальцы рук сжимаются, завершается формирование межпредсердной перегородки
XXII	56–60	$10^{-2}-10^0$	23–28	Глаза открыты, появляются первые извилины мозга, возникают произвольные движения, возможно распознавание пола по гонадам, кишка из пупочного канатика втягивается в брюшную полость
Ранний фетальный период				
XXIII	60–70	10^0-12^{+3}	27–45	Масса тела около 10 г. Глаза закрыты веками, сформирована верхняя губа, формируется твердое нёбо, исчезает естественная пупочная грыжа, появляются очаги окостенения в длинных трубчатых костях, конечности хорошо сформированы, пальцы разделены

Окончание табл. 3.1

Стадия по Карнеги	Возраст зародыша, дни	Менструальный возраст + 2 нед	КТР, мм	Морфологические особенности
	70–77		50–70	Масса тела около 20–40 г. Увеличивается масса мозга, голова наклонена вперед, гениталии дифференцированы по половому признаку, объем амниотической жидкости около 50 мл
	77–90		70–90	Масса тела 45–60 г. Плод начинает двигаться, хорошо прослушивается сердцебиение, развиваются зубы, растут волосы, дифференцируются бронхи

В зависимости от сроков возникновения внутриутробной патологии различают ее формы (схема 3.1).

Гаметопатии — патологические изменения в половых клетках, произошедшие до оплодотворения и приводящие к спонтанному прерыванию беременности, врожденным порокам развития, наследственным заболеваниям.

Бластопатии — повреждения зиготы в первую неделю после оплодотворения (*первый «критический» период пренатального развития*), вызывающие гибель зародыша, внематочную беременность, пороки развития с нарушением формирования оси зародыша (симметричные, асимметричные и не полностью разделившиеся близнецы, циклопия, сириномелия, аплазия почек и др.).

Распространение бластопатий и тем более гаметопатий у человека точно не выяснено. Полагают, что 50–70% зигот гибнет до рождения. Установлено, по данным ультразвукового исследования, что частота многоплодных беременностей (двоен и т. д.) по крайней мере в 5–10 раз превышает регистрируемую при рождении. М.Д. Голубовский на дрозофилах показал, что инсерционные мутации в первичных половых клетках (по данным А.Г. Семеновой-Тяншанской, у зародыша человека первичные половые клетки, или гоноциты, впервые можно обнаружить на 14–15-й день развития) играют важную роль в формировании наследственной патологии репродукции. Возникшая бластопатия в типичном случае проявится через поколение, т. е. повреждающий фактор, действовавший близко к 14–15-му дням беременности, проявится у внуков женщины.

Эмбриопатии — поражения зародыша в период от момента прикрепления его к стенке матки (15-й день после оплодотворения) до формирования плаценты (75-й день внутриутробной жизни), проявляющиеся пороками развития отдельных органов систем, тератомами (эмбриоцитомы), прерыванием беременности. Наиболее опасными для возникновения патологии зародыша являются 15–40-й дни внутриутробной жизни (*второй «критический» период*).

Фетопатии — общее название болезней плода, возникающих с 76-го дня внутриутробной жизни (нередко упрощенно указывают — с 12-й недели внутриутробной жизни) до начала родов. Проявлениями фетопатии могут быть: задержка внутриутробного развития, врожденные пороки развития вследствие

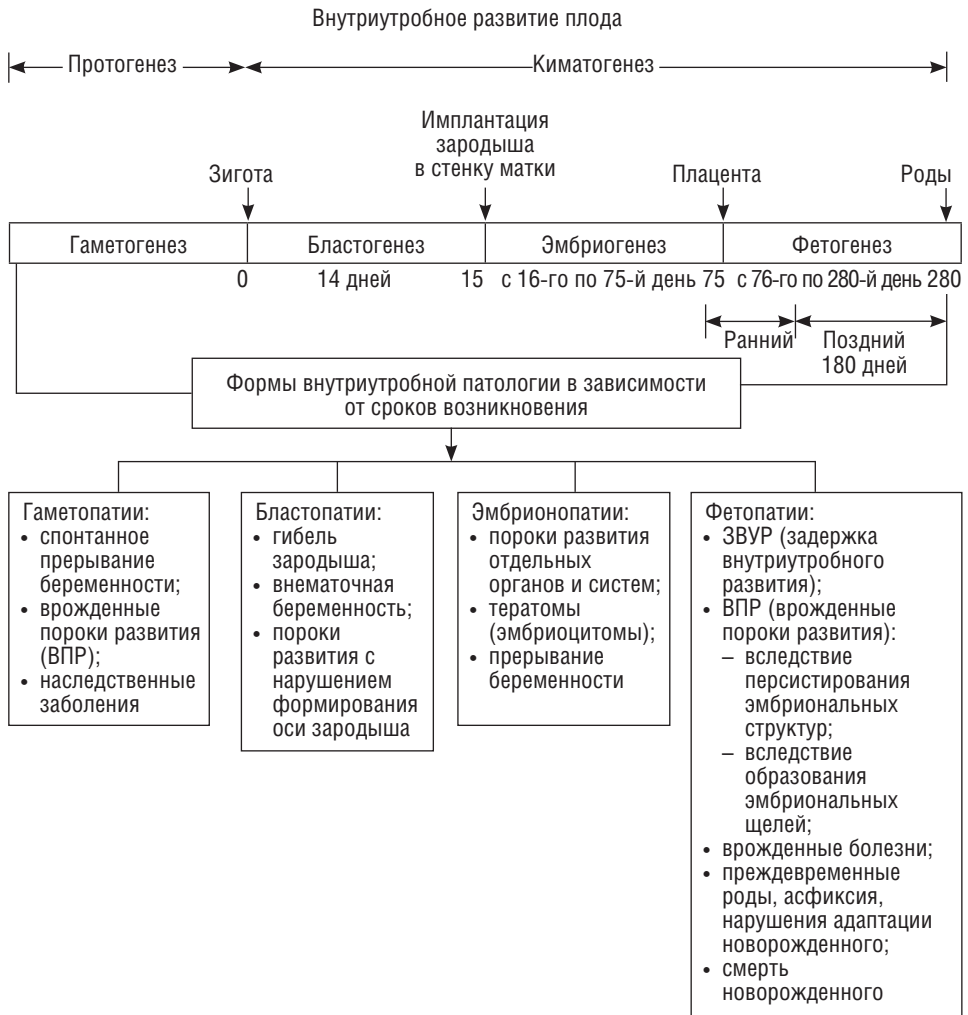


Схема 3.1. Варианты патологии внутриутробного развития в зависимости от сроков гестации

персистенция эмбриональных структур (например, урахус, кишечный свищ, открытые артериальный проток или овальное окно, очаги метанефрогенной бластомы в почке новорожденного) или эмбриональных щелей (расщелины губы, нёба, позвоночника, уретры), сохранение первоначального расположения органов (крипторхизм), гипоплазии и дисплазии отдельных органов и тканей (гипопластическая дисплазия почек, олигонефрония, нефронофтиз Фанкони, микроцефалия, гидроцефалия и др.), избыточное разрастание соединительной и других тканей при инфекциях (фиброэластоз, глиоз мозга, катаракта и др.), врожденные болезни (гемолитическая болезнь новорожденных, гепатиты, циррозы, пневмонии, миокардиты, васкулиты, энцефалиты, транс- и аллоиммунные тромбоцитопенические пурпуры и лейкопении и др.).

Третьим «критическим» периодом пренатального развития считают III триместр беременности, когда происходит значительное увеличение массы тела плода, его созревание и накопление энергетических запасов (жиров, гликогена) для успешной острой адаптации к переходу из условий внутриутробной жизни к внеутробной. На долю жировой ткани у плода 27 нед приходится 1% массы тела, тогда как у доношенного новорожденного — 12–16%. Фетопатии нередко обуславливают преждевременные роды, асфиксию при рождении, метаболические и другие нарушения адаптации новорожденных к внеутробной жизни и являются наиболее частыми причинами неонатальных болезней и смертности.

Этиология. В число причин патологии внутриутробного периода (схема 3.2) входят **соматические заболевания матери**. Болезни сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, гипертоническая болезнь, гипотензивные состояния), хронические заболевания органов дыхания, болезни крови (анемия), болезни почек (особенно сопровождающиеся гипертоническим синдромом), иммунопатологические заболевания (антифосфолипидный синдром, диффузные болезни соединительной ткани и др.), вызывая нарушения маточно-плацентарного кровообращения, препятствуют нормальному функционированию системы мать—плацента—плод.

Обращает на себя внимание высокая частота поражения одноименных органов у матери и плода, что связано с нарушением иммунологических взаимоотношений в системе мать—плацента—плод.

Эндокринопатии матери не только являются причиной соответствующих эндокринопатий у ребенка, но и нарушают процессы морфогенеза и становление функций многих органов, а также всего нейроэндокринного уровня регуляции.

Акушерско-гинекологические осложнения течения беременности (длительная угроза прерывания беременности, особенно в ранние сроки, тяжелый ранний токсикоз, длительный и тяжелый гестоз, первичная и вторичная недостаточность плаценты и др.) могут привести к задержке темпов роста плода, а тазовое предлежание, кроме того, и к поражению его мозга, гипофиза, а в дальнейшем — к гипофизарному нанизму.

Вредные внешние воздействия на организм беременной и плод, **физические** (температура, радиация), **химические** (продукты промышленной и бытовой химии, лекарственные препараты, алкоголь, никотин), **биологические** (инфекционные агенты и их токсины), также могут быть причиной возникновения патологии в антенатальном периоде. Все перечисленные этиологические факторы могут привести к повреждению зародыша на любом этапе внутриутробной жизни, но особенно уязвимыми являются 3–7-я недели беременности (период «большого органогенеза», когда происходит формирование большинства важнейших органов). В докладе Европейской рабочей группы по изучению среды обитания (EWG) от 14.07.2005 г. зафиксировано: «Из 287 химических веществ искусственного происхождения, которые мы выявили в составе пуповинной крови,— 180 веществ являются хорошо изученными канцерогенами для людей и животных, 217 — являются токсичными для развивающегося головного

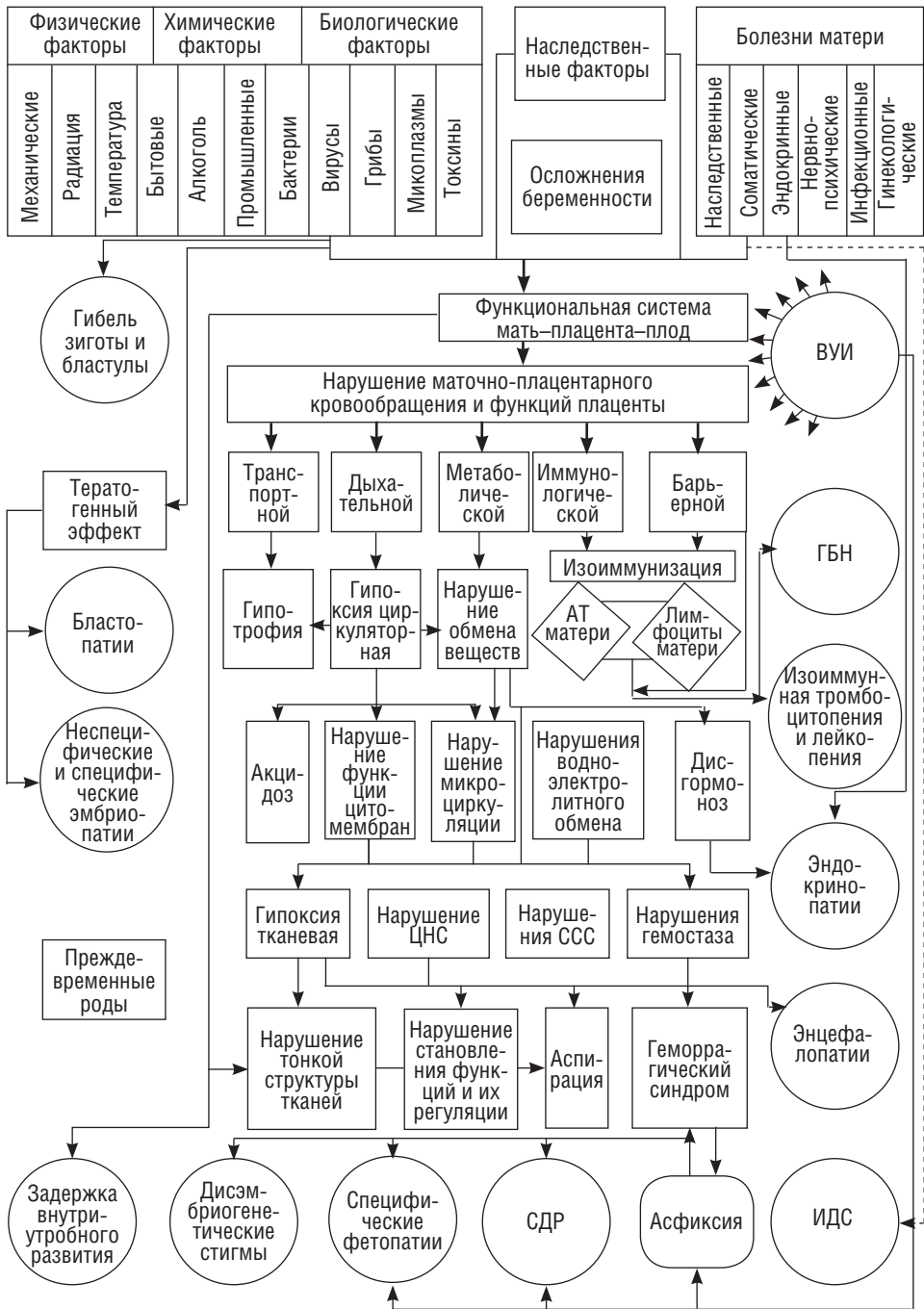


Схема 3.2. Этиология и патогенез патологии внутриутробного развития: ВУИ — внутриутробные инфекции; СДР — синдром дыхательных расстройств; ИДС — иммунодефицитное состояние

мозга и нервной системы, а 208 относятся к категории тератогенов, вызывающих пороки развития и дисплазии. Потенциальные эффекты и опасности пренатальной или постнатальной экспозиции ко всей сумме идентифицированных химических веществ или их суммарному воздействию никогда и никем еще не изучались». Ртуть и метилированная ртуть вызывают поражение мозга плода и последующее снижение интеллекта и внимания у ребенка (потеря интеллекта у ребенка пропорциональна концентрации ртути в крови матери) даже при ничтожных концентрациях ртути в крови женщины — такие уровни ртути крови имеют место у 8% женщин детородного возраста в США (The hazards to the developing brain of methylmercury in the environment // Report MS school of Medicine February 25, 2005).

Установлен тератогенный эффект следующих ксенобиотиков: пары бензина, диоксины, изоцианаты, окись углерода, пестициды (гексахлорциклогексан, дифенилхлорэтан, хлорофос и др.), полихлорированные углеводороды, ртуть, свинец, толуол.

Наследственные факторы. По данным литературы, около 50–70% всех оплодотворенных яйцеклеток не развиваются, причем в 90% случаев причиной их гибели являются хромосомные и генные мутации. При спонтанных абортах ранних сроков хромосомные аномалии выявляют в 60–65% случаев, тогда как при индуцированных абортах — лишь в 1,5–2,0% случаев, у мертворожденных — 5%. Наследственную и врожденную патологию можно диагностировать у 4–6% новорожденных (у 0,5–0,6% — хромосомные болезни, у 0,5–1,4% — моногенные заболевания). В структуре младенческой и детской смертности генетически детерминированные болезни, по мнению академика Н.П. Бочкова (2001), составляют примерно 37%. Из них около 10% детей умирает от моногенных и хромосомных болезней, 26–27% детей гибнут в результате сочетания неблагоприятных генетических и средовых факторов. Проявления генетического груза в отечественной популяции по данным академика Ю.Е. Вельтищева представлены в табл. 3.2.

Таблица 3.2. Проявления генетического груза популяции (Вельтишев Ю.Е., 1996)

Проявления	Характеристики
Пренатальный генетический груз	
Самопроизвольные аборты	20% всех беременностей (в том числе: 50% вызвано мутациями хромосом и 50% — доминантными генными мутациями)
Мертворождения	2 на 1000 родившихся. Хромосомные аномалии у 6%, частота генных мутаций неизвестна. Большое значение имеют многофакторные (полигенные) болезни матери
Рождение незрелого плода	7–8% беременностей. Многофакторные болезни матери, антигенная несовместимость плода и матери
Гемолитическая болезнь новорожденных	Резус-конфликт у 2–3 на 1000 новорожденных, АВ0-конфликт у 5–6 на 1000 новорожденных

Окончание табл. 3.2

Проявления	Характеристики
Врожденные пороки	Моногенная природа в 10% случаев, в подавляющем большинстве — многофакторный генез
Постнатальный генетический груз	
Моногенные болезни, всего	10:1000
в том числе:	
аутосомно-доминантные	7:1000
аутосомно-рецессивные	2,5:1000
X-сцепленные	0,4:1000
Мультифакториальные	25:100
Хромосомные болезни, всего	6:1000
Аномалии половых хромосом	1:400 мальчиков 1:600 девочек
в том числе:	
синдром ломкой X-хромосомы	1:1250 мальчиков 1:2500 девочек
синдром Клайнфельтера, XXУ	1:750 мальчиков
синдром Шерешевского—Тернера, X0	1:3000 девочек
Аномалии аутосом, в том числе:	
болезнь Дауна (трисомия 21)	1:600
синдром Патау (трисомия 13)	1:7000
синдром Эдвардса (трисомия 18)	1:6000

В то же время, по мнению американских педиатров, у 20–25% школьников можно при углубленном обследовании обнаружить врожденные аномалии или стигмы дизэмбриогенеза. Общепринято, что лишь у 35–40% новорожденных с тяжелыми врожденными пороками развития можно установить причину их возникновения: наследственный генез — приблизительно у 20–25% (генные мутации — у 20–23% и хромосомные aberrации — у 2–5%), экзогенные эмбрио- и фетопатии — у 10–15% (радиационные — 1%, инфекционные — 2–3%, метаболические — 1–2%, лекарственные — 2–5%), тогда как у 60–65% детей причина появления порока остается неизвестной. В то же время примерно у 2/3 детей с множественными пороками развития удастся выявить их наследственный генез, лишь у 15–20% причина остается не установленной.

Сказанным не исчерпывается роль наследственных факторов в антенатальной патологии, ибо характер наследования большинства изолированных пороков развития полигенный или мультифакторный, и даже бесспорно тератогенные факторы, действовавшие в эмбриональный период, не всегда вызывают пороки развития. Например, по данным литературы, лишь у 20% женщин, принимавших талидомид[®] в одни и те же сроки беременности (ранние), родились дети с врожденными уродствами.

Предрасполагающим фактором является возраст родителей. Установлено, что пороки развития опорно-двигательного аппарата и дыхательной системы

у детей от юных (до 16 лет) матерей встречаются достоверно чаще, чем при возрасте матери 22–30 лет. У женщин старше 35 лет достоверно чаще рождаются дети с пороками развития ЦНС, множественными пороками. Значительно возрастает частота рождения детей с трисомиями 13-й, 18-й или 21-й пар хромосом у женщин в возрасте после 35–45 лет и старше (табл. 3.3). Установлена также связь с возрастом отца частоты рождения детей с расщелинами губы и нёба, хондродистрофией, аномалиями половых хромосом, синдромами Апера, Крузона, Марфана. По данным экспертов ВОЗ (1990), риск мутаций при возрасте отца старше 30 лет увеличивается в 1,3–1,7 раза (за 1,0 принят уровень мутации в возрастной группе до 30 лет). Влияние возраста родителей обусловлено накоплением половых клеток с поврежденным генетическим аппаратом. Так, хромосомные аномалии, генные мутации в гаметах могут возникнуть под влиянием перенесенных вирусных инфекций, лекарственных средств, химических веществ, проникающей радиации. С возрастом у женщин ослабевает отбор яйцеклеток для оплодотворения.

Таблица 3.3. Риск рождения ребенка с хромосомной патологией с учетом возраста матери и срока беременности (Снайдерс Р.Дж.М., Николаидес К.Х., 1997)

Возраст, годы	9–14 нед беременности			15–20 нед беременности			На момент рождения		
	трисомия 21	трисомия 18	трисомия 13	трисомия 21	трисомия 18	трисомия 13	трисомия 21	трисомия 18	трисомия 13
20	1/696	1/2193	1/6125	1/1025	1/4576	1/15 656	1/1529	1/15 507	1/36 148
21	1/687	1/2164	1/6042	1/1012	1/4514	1/15 444	1/1508	1/15 298	1/35 660
22	1/675	1/2126	1/5936	1/994	1/4435	1/15 172	1/1482	1/15 029	1/35 031
23	1/659	1/2077	1/5800	1/971	1/4333	1/14 824	1/1448	1/14 684	1/34 228
24	1/640	1/2015	1/5628	1/942	1/4204	1/14 385	1/1405	1/14 249	1/33 214
25	1/616	1/1939	1/5614	1/906	1/4045	1/13 839	1/1352	1/13 708	1/31 954
26	1/586	1/1846	1/5554	1/863	1/3850	1/13 174	1/1287	1/13 049	1/30 417
27	1/551	1/1735	1/4844	1/811	1/3619	1/12 382	1/1209	1/12 265	1/28 588
28	1/510	1/1606	1/4485	1/751	1/3351	1/11 464	1/1120	1/11 356	1/26 469
29	1/464	1/1462	1/4082	1/683	1/3050	1/10 434	1/1019	1/10 336	1/24 092
39	1/415	1/1306	1/3646	1/610	1/2724	1/9320	1/910	1/9232	1/12 520
31	1/363	1/1143	1/3193	1/535	1/2385	1/8161	1/797	1/8083	1/18 842
32	1/311	1/981	1/2739	1/459	1/2946	1/7001	1/684	1/6935	1/16 165
33	1/262	1/825	1/2303	1/386	1/1721	1/5887	1/575	1/5832	1/13 594
34	1/216	1/681	1/1901	1/318	1/1420	1/4859	1/475	1/4813	1/11 218
35	1/175	1/552	1/1542	1/258	1/1152	1/3942	1/385	1/3905	1/9102

Окончание табл. 3.3

Воз- раст, годы	9–14 нед беременности			15–20 нед беременности			На момент рождения		
	трисо- мия 21	трисо- мия 18	трисо- мия 13	трисо- мия 21	трисо- мия 18	трисо- мия 13	трисо- мия 21	трисо- мия 18	трисо- мия 13
36	1/140	1/411	1/1233	1/206	1/921	1/3151	1/308	1/3121	1/7274
37	1/111	1/348	1/973	1/163	1/727	1/2486	1/243	1/2463	1/5740
38	1/86	1/272	1/760	1/127	1/567	1/1941	1/190	1/1923	1/4482
39	1/67	1/211	1/588	1/98	1/439	1/1503	1/147	1/1489	1/3470
40	1/51	1/162	1/452	1/76	1/338	1/1156	1/113	1/1145	1/2668
41	1/39	1/124	1/346	1/58	1/258	1/884	1/86	1/875	1/2040
42	1/30	1/94	1/263	1/44	1/197	1/673	1/66	1/667	1/1554
43	1/23	1/72	1/200	1/33	1/149	1/511	1/50	1/506	1/1179
44	1/17	1/54	1/151	1/25	1/113	1/387	1/38	1/383	1/893
45	1/13	1/41	1/114	1/19	1/85	1/292	1/29	1/289	1/675

Патогенез. Перечисленные *этиологические факторы* (см. схему 3.2) *действуют на плод непосредственно* (например, радиация, летальные мутации, инфекционный агент) *или нарушая маточно-плацентарное кровообращение и функции плаценты*. Плацента, выполняя транспортную, «дыхательную», метаболическую и барьерную функции, является также регулятором иммунобиологических взаимоотношений в системе мать–плацента–плод. Нарушение транспортной функции приводит к снижению обеспечения плода энергетическими субстратами (как следствие этого — к гипотрофии). Недостаточность ее «дыхательной» функции вызывает гипоксию, дефицит АТФ, что, в свою очередь, ведет к развитию патологического ацидоза, нарушает функции мембран клеток, лизосом, митохондрий, сосудистой стенки.

Указанные процессы сопровождаются повреждением клеток, тканевой гипоксией, повышением сосудистой проницаемости, расстройствами микроциркуляции, нарушением водно-электролитного баланса, еще более ухудшающих энергетические процессы в тканях, в частности мозга, и вызывающих энцефалопатию. Повреждения сосудистой стенки и ацидоз активируют коагуляционный фактор XII, систему кининов, комплемента, что способствует развитию тромбогеморрагического синдрома со всеми возможными последствиями повреждения органов.

Длительная внутриутробная гипоксия ведет к расстройствам морфогенеза, появлению дизэмбриогенетических стигм, задержке внутриутробного развития. Существенную роль при этом, по-видимому, играет нарушение гормонального статуса, которое может быть связано с нарушением эндокринной функции плаценты. На становление функции желез внутренней секреции плода непосредственное влияние оказывают соответствующие железы матери, гормоны плаценты и обмен веществ.

Специфическое действие повреждающих факторов на зародыш, в частности их тератогенный эффект, зависит от срока гестации. Еще в начале 1920-х гг. Ц. Стоккард так сформулировал основные принципы тератогенеза:

- 1) один и тот же тератоген на разных стадиях развития зародыша может вызывать образование различных аномалий;
- 2) одна и та же аномалия может быть следствием влияния различных тератогенов;
- 3) тип аномалии зависит от стадии развития зародыша в момент действия тератогена.

Взаимосвязь варианта возникновения врожденного порока развития и сроков действия повреждающего фактора во время беременности представлена в табл. 3.4. Подробности о тератогенезе смотрите в учебниках по гистологии и патологической физиологии.

Таблица 3.4. Взаимосвязь сроков беременности и повреждающих факторов при возникновении пороков развития плода

Порок развития	Срок беременности, до которого действовал фактор
Анэнцефалия	26 дней
Менингомиелоцеле	28 дней
Расщелина губы	36 дней
Расщелина нёба	10 нед
Атрезия пищевода	30 дней
Атрезия прямой кишки	6 нед
Синдактилия	6 нед
Сирингомиелия	23 дня
Нарушение поворота кишечника	10 нед
Пуповинная грыжа	10 нед
Диафрагмальная грыжа	6 нед
Гипоспадия	12 нед
Крипторхизм	7–9 мес
Неправильное положение крупных сосудов	34 дня
Дефект межжелудочковой перегородки	6 нед
Открытый артериальный проток	9–10 мес

Иммунологические взаимоотношения в системе мать—плацента—плод включают как процесс стимуляции иммуногенеза, так и механизмы иммунологической толерантности и призваны обеспечить реализацию всей программы развития, роста и дифференцировки тканей плода. Их нарушения — одно из центральных звеньев патогенеза многих форм патологии внутриутробного

развития, недонашивания, иммунодефицитных состояний новорожденных и даже пороков развития. Многое в понимании иммунологической системы мать—плод остается неясным. В частности, известно, что близость плода и матери по антигенам гистосовместимости (HLA) неблагоприятно сказывается на течении беременности. В то же время усиление процессов изосенсибилизации на фоне повреждения иммунологической и барьерной функции плаценты — основа гемолитической болезни новорожденных. Материнские антилейкоцитарные и антитромбоцитарные антитела в случае их прохождения через плацентарный барьер могут вызвать лейкопению и тромбоцитопению у плода. Определенную роль при этом играют и материнские лимфоциты, попавшие к плоду. Особенно сложные взаимоотношения между организмом матери и плода складываются при внутриутробной инфекции. Инфекционный процесс в плаценте нарушает все ее функции, в том числе барьерную, способствуя транспорту и антигенов, и антител с возможными цитотоксическими свойствами, что, в свою очередь, оказывает повреждающее действие не только на ткани плода, но и на плаценту, формируя порочный круг, приводящий к хронической гипоксии плода, задержке его развития, недонашиванию.

Особую роль в нарушении системы мать—плацента—плод могут играть *эндотоксины кишечной микрофлоры матери*. При беременности часто обостряются хронические заболевания органов пищеварения, повышается проницаемость кишечного барьера, изменяется толерантность к различным компонентам пищи, что создает предпосылки для поступления из кишечника беременной липополисахарида (ЛПС) кишечной микрофлоры. Н.Н. Шабаловой в эксперименте на животных показано, что введение ЛПС грамотрицательных бактерий приводит к укорочению длительности беременности, уменьшению массы тела новорожденных и массы их тимуса, подавлению функциональной активности лимфоцитов на фитогемагглютинин (ФГА), стимуляции реакции лимфоцитов в смешанной культуре и усилению активности оси гипофиз—щитовидная железа. Это дает основание для заключения о возможной ранней активации иммунокомпетентной ткани плода в сочетании с иммунологической недостаточностью. Освобождение под действием ЛПС биологически активных веществ из тучных клеток может повысить проницаемость плаценты и нарушить ее функции, в частности усилить транспорт антигенов, антител и иммунокомпетентных клеток, что приводит к срыву иммунологических и гормональных механизмов обеспечения нормального внутриутробного развития плода и может проявиться в виде гестоза у беременной. Н.И. Ахмина в своей докторской диссертации (2000) пишет: «Для гестозов беременных, в отличие от неосложненного течения беременности, характерно нарастание эндотоксемии, коррелирующее со степенью тяжести гестоза, и значительное угнетение антиэндотоксинового иммунитета. Новорожденным, родившимся с осложненным течением беременности и имеющим поражение ЦНС, свойственно угнетение гуморального звена антиэндотоксиновой защиты и вследствие этого высокий риск тяжелого течения гнойно-воспалительных заболеваний». Отсюда вытекает, что хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, дисбактериозы кишечника и пита-

ние беременной играют важную роль в формировании нарушений внутриутробного развития плода.

Самостоятельная проблема — *влияние гиповитаминозов и дефицита микроэлементов*, в частности цинка, меди, железа, на внутриутробное развитие ребенка и возникновение, поддержание антенатальной патологии. И.М. Воронцов (2006), В.Б. Спиричев (2006) выявили очень высокую частоту гиповитаминозов С, А, группы В, фолиевой кислоты у беременных в разных регионах страны (20–67% по разным витаминам). В то же время глубокий дефицит витаминов А, Е, В_с, В₂ может быть самостоятельной причиной возникновения задержек внутриутробного развития, пороков развития. В конце 1980-х гг. в США подведены итоги кооперативных исследований, из которых вытекает, что прием фолиевой кислоты вместе с некоторыми другими витаминами, железом, медью и цинком за 2 нед до зачатия и в первые 6 нед беременности приводит к достоверному уменьшению частоты повторных рождений детей с врожденными пороками развития, в частности с дефектами нервной трубки. В дальнейшем исследования, проведенные в разных странах, показали, что ликвидация дефицитных состояний в прекоцептуальный период и ранние сроки беременности снижает частоту и других врожденных пороков развития (см. подраздел «Профилактика»).

На стыке XX и XXI вв. установлено, что *клетки плода и его ДНК* регулярно *выявляют в кровотоке матери* (это уже сейчас используют для диагностики ряда наследственных болезней ребенка в семьях групп высокого риска по соответствующим болезням). У беременных с преэклампсией количество выявляемых эритробластов плода достоверно выше, чем у женщин с неосложненным течением беременности (Holzgreve W., 2003). Более того, полагают, что клетки ребенка, полученные матерью во время беременности, участвуют в патогенезе таких болезней, возникших у нее через несколько лет, как склеродермия, красная волчанка, тиреоидит Хасимото и даже болезнь Паркинсона (Varinaga M., 2002; Holzgreve W., 2003). Дж. Ли Нельсон (2008) резонно отмечает, что одной из актуальнейших проблем медицины является изучение и осознание роли микрохимеризма в патологии человека. Он перечисляет *болезни, при которых выявлен материнский микрохимеризм* (т. е. у ребенка обнаружены клетки матери): атрезия желчных путей, неонатальная волчанка, склеродермия, сахарный диабет 1-го типа (инсулинзависимый), ювенильный дерматомиозит, педириаз (розовый лишай), а также *болезни с обнаруженным фетальным микрохимеризмом* (т. е. клетки плода выявлены у матери): преэклампсия, рак молочной железы, рак шейки матки, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, склеродермия, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит. В настоящее время не ясно, играет микрохимеризм патогенную или защитную роль при перечисленных болезнях.

Клиническая картина. Врожденные пороки развития. Выделяют четыре типа ВПР (Жученко Л.А., 2001):

- 1) *мальформация* — морфологический дефект в результате внутреннего нарушения процесса развития вследствие генетических факторов;

- 2) *дизрупция* — морфологический дефект в результате внешнего воздействия или какого-либо другого влияния на изначально нормальный процесс развития вследствие наличия тератогенных факторов;
- 3) *деформация* — нарушение формы, вида или положения части тела, обусловленное механическими воздействиями;
- 4) *дисплазия* — нарушение организации клеток в тканях вследствие дисгистогенеза.

По этиологии ВПР могут быть *моногенными* (6%), *хромосомными* (5%), *внешне-средовыми*, в связи с действием тератогенов и материнских факторов (6%), *мультифакторными* (63%) и *неустановленной причины* (20%).

По распространенности различают ВПР *изолированные* (локализация в одном органе), *системные* (в пределах одной системы) и *множественные* (в органах двух и более систем).

По частоте выделяют ВПР *распространенные* (более 1 на 1000 новорожденных); *умеренно частые* (0,1–0,99 на 1000 новорожденных), *редкие* (менее 0,01 на 1000 новорожденных) при общей частоте ВПР — 600 на 10 000 всех живых и мертворожденных детей (6%).

По тяжести проявления и прогнозу для жизни ВПР делят на *летальные* (частота 0,6%; в 80% — смерть в возрасте до 1 года), *средней тяжести* (частота 2,0–2,5%; требуют оперативного вмешательства), *малые аномалии развития* (частота до 3,5%; не требуют оперативного лечения и не ограничивают жизненных функций ребенка).

Частота самых частых «больших» ВПР на 1000 живорожденных следующая: врожденные пороки сердца — 6:1000, пороки развития ЦНС — 4:1000, пороки развития желудочно-кишечного тракта — 3:1000, пороки развития опорно-двигательного аппарата — 3:1000, пороки почек и мочевой системы — 5:1000.

Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет (СД) выявляют в среднем у 0,3–0,5% беременных; кроме того, согласно данным Р. Боллард (1991) у 3–12% беременных в США обнаруживают биохимические сдвиги, типичные для инсулиннезависимого диабета (СД 2-го типа) — гестационный диабет (по ее же данным, у 40–60% таких женщин в течение 10–20 лет развивается СД). Инсулинозависимый диабет (СД 1-го типа) во время беременности, как правило, протекает с осложнениями — периоды гипергликемии и кетоацидоза сменяются периодами гипогликемии, прогрессируют сосудистые поражения, что требует тщательной коррекции дозы инсулина в зависимости от основных клинико-лабораторных показателей тяжести течения СД. Кроме того, у 1/3–1/2 женщин с СД беременность протекает с гестозом и другими осложнениями. У беременных с сосудистыми осложнениями СД, как правило, развивается маточно-плацентарная недостаточность, и плод соответственно развивается в условиях хронической гипоксии. Даже при оптимальной (на сегодняшнем уровне знаний и возможностей) коррекции СД 1-го типа у беременной примерно треть детей рождается с симптомокомплексом, названным «диабетическая фетопатия» (ДФ). Считается, что у детей при СД 1-го типа у беременной перинатальная смертность выше в 5 раз, неонатальная — в 15 раз, а частота ВПР в 4 раза превышает таковую в популяции.

Основные проблемы у детей, родившихся от матерей с сахарным диабетом, — макросомия и родовая травма, недоношенность, асфиксия, синдром дыхательных расстройств и синдром транзиторного тахипноэ, кардиомегалия и кардиопатия, полицитемия, стойкая гипогликемия, гипокалиемия, гипербилирубинемия, врожденные пороки, синдром малой нисходящей ободочной кишки, тромбоз почечной вены. Патогенез указанных изменений связывают с гиперинсулинемией плода в ответ на материнскую гипергликемию, изменениями плаценты, а также с развивающимися у плода в связи с этим дефицитом арахидоновой кислоты, цинка и миоинозитола, а также чрезмерной активацией перекисного окисления липидов.

***Диабетическая эмбриопатия,** условно выделяемая для описания детей от матерей с СД, имеющих либо множественные (2% детей), либо изолированные (6–8%) ВПР и, как правило, ЗВУР. Роберта Боллард пишет, что по сравнению с группой детей, родившихся от матерей без СД, у новорожденных от матерей с СД 1-го типа имеется следующий повышенный риск ВПР: синдром каудальной дисгенезии (отсутствие или гипоплазия крестца и копчика, а иногда и поясничных позвонков, недоразвитие бедренных костей) — в 200–600 раз, пороки развития мозга — в 40–400, обратное расположение органов — в 84, удвоение мочеточника — в 23, аплазия почек — в 6, пороки сердца — в 4 и анэнцефалия — в 3 раза. В отечественной литературе у детей с ДЭ описывают также дефекты губы и нёба, микрофтальмию, колобомы, гидронефроз, атрезии в разных отделах кишечника. Особенно велика вероятность развития ВПР у детей от матерей, получавших во время беременности пероральные противодиабетические препараты (тератогенное действие лекарств) или страдавших гестационным диабетом, потребовавшим инсулинотерапии в I триместре беременности, тяжелыми диабетическими ангиопатиями, с осложнениями течения беременности, тяжелой соматической патологией.*

***Диабетическая фетопатия.** Как правило, дети с ДФ перенесли хроническую внутриутробную гипоксию и родились в асфиксии либо средней тяжести, либо тяжелой или при рождении у них наблюдалась депрессия дыхания. Обычно при рождении они имеют большую массу тела, не соответствующую сроку гестации (гораздо реже, чем паратрофический, встречается гипотрофический вариант ДФ), и даже если они рождаются на сроке 35–36 нед гестации, их масса может быть такой же, как у доношенных детей.*

По внешнему виду дети с ДФ напоминают больных с синдромом Кушинга (действительно, у них во внутриутробном периоде был гиперкортицизм): при длинном «ожиревшем» туловище конечности кажутся короткими и тонкими, а на фоне широкой грудной клетки голова — маленькой; лицо — лунообразное с выступающими полными щеками; кожный покров ярко-красного или багрового оттенка, периферический (кистей и стоп) и периоральный цианоз, обильный волосяной покров на голове, а также темный пушок на плечах, ушных раковинах, иногда на спине, нередко имеются отеки на спине, реже на конечностях. Уже в первые минуты и часы жизни у них отмечаются неврологические нарушения: сниженный мышечный тонус и угнетение физиологических для новорожденных рефлексов, сосательного рефлекса, отражающие задержку

морфофункционального созревания ЦНС. Через некоторое время синдром угнетения ЦНС сменяется синдромом гипервозбудимости (беспокойство, тремор конечностей, «оживление» рефлексов, расстройство сна, срыгивания, вздутие живота).

Тахипноэ, одышка, нередко и *приступы апноэ* — типичные черты первых часов и дней жизни детей с ДФ. Они могут быть следствием синдрома транзиторного тахипноэ (синдром «влажных легких», синдром задержки рассасывания фетальной легочной жидкости), полицитемии, *синдрома дыхательных расстройств* (болезнь гиалиновых мембран при ДФ развивается в 5–6 раз чаще из-за дефицита фосфатидилглицерола — важного компонента сурфактанта), диабетической кардиопатии, метаболических расстройств — гипогликемии, гипокальциемии, гипомагниемии и конечно же особенностей нервной системы у детей с ДФ.

Кардиоমেгалия — характерный синдром ДФ, отражающий типичную для этих детей органомегалию, ибо увеличены также печень, надпочечники, но функционально эти органы нередко незрелы, поэтому у 5–10% детей с ДФ развивается сердечная недостаточность, у 20–25% — *конъюгационная гипербилирубинемия* (концентрация неконъюгированного билирубина в сыворотке крови — более 205 мкмоль/л). Сердечная недостаточность может развиваться как по правожелудочковому типу из-за легочной патологии, так и по левожелудочковому из-за нередкого при ДФ гипертрофического субаортального стеноза. Она может быть и следствием врожденного порока сердца, полицитемии, нарушений электролитного обмена (типична гипернатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия), сосудистой недостаточности, как проявления надпочечниковой недостаточности.

Гипогликемия — самое типичное проявление и осложнение ДФ в ранний неонатальный период, отражающее характерный для этих детей гиперинсулинизм. С гиперинсулинизмом плода, а также избыточным поступлением от матери с СД через плаценту глюкозы, аминокислот связывают как макросомию, так и избыточную массу тела детей. Инсулин у плода выполняет анаболическую функцию, ускоряя синтез белков, отложение гликогена и жиров. Вместе с гиперкортицизмом гиперинсулинизм обуславливает и ожирение. Гиперинсулинизм — причина уже через 1–2 ч после рождения падения уровня глюкозы крови ниже 2,6 ммоль/л (47 мг%), т. е. гипогликемии. Клинические проявления гипогликемии отмечаются не у всех детей; начальные симптомы могут быть стертыми, нехарактерными, и первым клиническим проявлением ее могут быть судороги. Типичными симптомами начальных стадий гипогликемии у новорожденных являются симптоматика со стороны глаз (плавающие круговые движения глазных яблок, нистагм, снижение тонуса глазных мышц), бледность, потливость, тахипноэ, тахикардия, тремор, дрожание, сокращение отдельных мышечных групп, срыгивания, плохой аппетит, быстро сменяющиеся вялостью, апатией, бедностью движений или летаргией, мышечной гипотонией, приступами апноэ, нерегулярного дыхания, слабого или «высокочастотного» неэмоционального крика, нестабильности температуры тела со склонностью к гипотермии, судорог.

У детей, рационально леченных, склонность к гипогликемии держится в течение 2–3 сут, но при наличии тяжелой асфиксии, внутричерепных кровоизлияний, надпочечниковой недостаточности, неадекватном введении растворов Глюкозы* (феномен «рикошета» после внезапного прекращения введения концентрированных растворов Глюкозы*), длительных перерывах между кормлениями, гипотермии гипогликемия может сохраняться до 5–7-го дня жизни и дольше.

Для детей с ДФ характерна большая потеря первоначальной массы тела и медленное ее восстановление, склонность к развитию гипокальциемии (клиническая картина представлена в главе 9), гипомагниемии (клиническая картина представлена в главе 9), полицитемии (клиническая картина представлена ниже), тромбоз почечных сосудов, наличие приобретенных инфекционных заболеваний.

Лечение. Очень важно сразу после рождения тщательно обсушить ребенка, поместить под лучистый источник тепла, а затем в кувез с дозированной подачей кислорода и постоянным контролем температуры тела (обычно температура воздуха в кувезе 32–34 °С, но ее варьируют в зависимости от гестационного возраста ребенка, температуры его тела) на 1–2 сут. Тактика реанимационных мероприятий при асфиксии изложена в соответствующей главе.

Если позволяет состояние ребенка и матери, то первое прикладывание к груди целесообразно провести в родильной комнате. Через полчаса после рождения у ребенка надо определить уровень глюкозы крови и дать выпить 3–5 мл/кг 5% раствора Глюкозы*. Далее каждые 2 ч кормить ребенка либо сцеженным материнским (или донорским) молоком, либо прикладывать к груди. Если сосательный рефлекс отсутствует или резко снижен, ставят желудочный зонд, через который вводят Глюкозу* из расчета 8–10 мг/кг в минуту (2 капли на 1 кг массы тела в минуту 10% или 4 капли на 1 кг в минуту 5% раствора Глюкозы*, т. е. соответственно 4,8–6 мл/кг в час — 10% или 9,6–12 мл/кг в час — 5% раствора Глюкозы*); предпочтительнее использовать изотонический, т. е. 5% раствор Глюкозы*). Если уровень глюкозы в крови ниже 2,6 ммоль/л (развилась гипогликемия), то Глюкозу* начинают вводить внутривенно капельно или при помощи насоса с той же скоростью. В первые трое суток уровень глюкозы в крови надо определять каждые 3–4 ч и при гипогликемии повышать концентрацию вливаемой Глюкозы*; можно использовать и ряд медикаментов (см. главу 9). Если у ребенка хороший сосательный рефлекс, он не срыгивает, у матери есть молоко, а контроль глюкозы в крови не выявляет гипогликемии, то можно не вливать любыми способами Глюкозу*, а ограничиться кормлениями, но проводить их чаще — каждые 2–2,5 ч (без ночного перерыва) в первые 3 дня, а далее перейти на 7 кормлений.

Через 30 мин после рождения желательно определить показатели кислотно-основного состояния крови (КОС), через 2–4 ч — показатель гематокрита. Через 12–24 ч после рождения и при некупируемых судорогах надо определить уровень кальция в сыворотке крови и каждые сутки делать ЭКГ. Лечение гипокальциемии и других метаболических, сердечных, легочных, почечных осложнений ДФ проводят по общим правилам (см. соответствующие главы).

Прогноз. Перинатальная смертность детей с ДФ примерно в 2–5 раз выше, чем средняя региональная. В группе детей от матерей с СД, осложненном пролиферативной ретинопатией и диабетической кардиопатией, она доходит до 6–10%. Хотя считается, что у выживших в неонатальный период детей с ДФ, не имеющих врожденных пороков, к 2–3 мес происходит полное обратное развитие всех признаков фетопатии, тем не менее, у 1/3–1/4 детей в дальнейшем выявляются церебральные дисфункции (в том числе у 2–3% — детский церебральный паралич, эпилепсия или судорожный синдром), приблизительно у половины — функциональные отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы, у 1/3 — нарушения углеводного обмена. Риск ювенильного СД у детей с ДФ — 2% (при СД у отца — 6%).

Дети от матерей с заболеваниями щитовидной железы. Считается, что около 0,5–1,0% беременных имеют заболевания щитовидной железы, однако лишь при некоторых из них (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит с высоким титром антител во время беременности) доказана повышенная частота эмбрио- и фетопатий, прежде всего гипоплазии или аплазии щитовидной железы (врожденный гипотиреоз диагностируют у 12–15% новорожденных от матерей с диффузным токсическим зобом) и транзиторных нарушений функций щитовидной железы (транзиторный неонатальный тиреотоксикоз — у 1,0–1,5%). Клиническая картина, диагностика и лечение описаны в главе 21.

Тиреотоксическая эмбриопатия может развиваться в случае диффузного токсического зоба в I триместре беременности, особенно при первичном назначении Мерказолила*: задержка внутриутробного развития по диспластическому типу и нередко врожденные пороки развития (частота их в 5–7 раз выше, чем у детей от здоровых матерей) — сердца, почек, микроцефалия, гидроцефалия и другие поражения ЦНС. И поэтому диффузный токсический зоб в I триместре беременности — показание к ее прерыванию. Сравнительно безопасная для плода беременность возможна не ранее, чем через 2 года после успешного консервативного или хирургического лечения матери и при условии исчезновения у нее аутоантител в щитовидной железе.

Антифосфолипидный синдром (АФС) — заболевание, клинически характеризующееся артериальными и/или венозными тромбозами, иммунной тромбоцитопенией и мультисистемными проявлениями (неврологические расстройства, кардиомиопатия, поражения клапанов сердца и суставов, язвы голеней, дистальная ишемия, гангрена пальцев, плевропневмония, различные кожные поражения — сетчатое ливедо, некротическая пурпура, акроцианоз), синдромом потери плода; лабораторно — выявлением антифосфолипидных антител разных характеристик (в частности, волчаночного антикоагулянта). Этиология АФС — неизвестна. По мнению А.Д. Макацария, важную роль как этиологический фактор могут играть вирусные инфекции, в частности у беременных — герпетическая. По его данным, частота встречаемости АФС среди пациенток с привычным невынашиванием беременности составляет 27–42%. По данным литературы известно, что в 30–40% случаев при привычном невынашивании беременности непосредственной причиной гибели плода является АФС. Потеря плода может наступить в любые сроки беременности. Кроме того, течение беременности

у женщин с АФС может осложняться тяжелой гипертензией, отслойкой плаценты, недонашиванием, задержкой внутриутробного развития плода (ЗВУР) и даже HELLP-синдромом (повышение уровня печеночных ферментов в плазме крови, тромбоцитопения, преходящая слепота, нарушение тактильной чувствительности). Патогенетическим фактором развития всех акушерских осложнений при АФС является плацентарная децидуальная васкулопатия, вызванная нарушением продукции простаглицлина, тромбозами сосудов и инфарктами плаценты, нарушением процесса имплантации. Диагноз АФС ставят на основании клинико-лабораторных данных. В лечении используют низкомолекулярные гепарины (Фраксипарин[®] и др.), антиагреганты (Курантил[®], Трентал[®]), нестероидные противовоспалительные препараты, в частности Аспирин[®] в низких дозах, ингибиторы циклооксигеназы-2 (целекоксиб и др.), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II, антигипертензивные средства (ацикловир, внутривенные иммуноглобулины).

Алкогольная эмбриофетопатия развивается у 30–50% детей, рождающихся от матерей, страдающих хроническим алкоголизмом, и у 6% здоровых матерей, злоупотребляющих алкоголем. Для неврологических осложнений особенно опасно употребление алкоголя матерью во II и III триместрах беременности. Однако **для будущего ребенка опасно даже зачатие его родителями в состоянии алкогольного опьянения**. У таких детей достоверно ниже коэффициент интеллектуальности в школьном возрасте, чаще наблюдаются неврозы, энурез, аномалии зрения, слуха, повышенная агрессивность. Учитывая, что алкоголь при систематическом употреблении может вызвать дегенеративные и дистрофические изменения в половых клетках до оплодотворения, *алкоголизм отца, хотя и не вызывает алкогольной фетопатии, но может быть причиной энцефалопатии, проявляющейся вышеописанной симптоматикой.*

При употреблении алкоголя матерью в первые недели беременности выявляется эмбриотоксическое действие этанола и ацетальдегида (у зародыша отсутствует алкогольдегидрогеназа и резко снижена активность ацетальдегидрогеназы) — торможение синтеза ДНК и белков (в том числе ферментов), прежде всего в зачатке головного мозга. Среди патогенетических факторов повреждающего действия алкоголя на зародыш человека выделяют также дефицит фолиевой кислоты и цинка, простагландина E₁, активацию свободнорадикального перекисного окисления липидов, нарушение плацентарного кровообращения и отсюда — гипоксию плода. Кроме того, при алкоголизме люди обычно имеют целый ряд сопутствующих заболеваний, расстройства питания, другие вредные привычки (курение и др.).

Клиническая картина алкогольной эмбриофетопатии складывается из:

- 1) *высокой частоты задержек внутриутробного развития (ЗВУР) по диспластическому (реже гипотрофическому) типу и рождения ребенка в афиксии;*
- 2) *черепно-лицевого дисморфизма у 80–90% детей (микроцефалия; микрофталмия с укорочением длины глазной щели у доношенных и недоношенных со сроком гестации более 32 нед — менее 14 мм, а при больших сроках недонашивания — менее 13 мм; плоский широкий корень гипо-*

плазированной носа, низкий лоб, высокое нёбо, уплощение затылка; реже встречаются эпикант, косоглазие, блефарофимоз, прогнатия, недоразвитие верхней челюсти и большой рот с тонкой верхней губой и удлиненным фильтромом — губной, подносовой желобок — «рот рыбы», скошенность верхнего завитка и низкое расположение ушных раковин, гипоплазия среднего лица);

- 3) врожденных пороков развития у 30–50% детей (сердца — чаще дефекты перегородок; гениталий — гипоспадия, гипопластичные половые губы у девочек, удвоение влагалища и др., а также анального отверстия — его закрытие перегородкой, смещение; конечностей — аномальное расположение пальцев, гипоплазия ногтей, синдактилия, клинодактилия, дисплазия тазобедренных суставов, неполное разгибание в локтевых суставах; грудной клетки; гемангиомы; избыточный волосяной покров, особенно на лбу, морщины; аномальные линии на ладонях и другие нарушения дерматоглифики);
- 4) церебральной недостаточности и задержки психического развития с олигофренией в дальнейшем, гиперактивностью и агрессивностью, мышечной гипотонией.

Большинство детей с алкогольной эмбриофетопатией — девочки. Зародыши мужского пола, вероятно, погибают на самых ранних стадиях развития (эмбриотоксическое действие этанола).

В периоде новорожденности типичен синдром гипервозбудимости, нередко затруднения сосания, глотания, моторной координации, гипогликемия. Иногда в первые часы жизни гипервозбудимость настолько выражена, что, наряду с одышкой, тремором, беспокойным криком, появляются судороги, проходящие после дачи ребенку 0,5 г алкоголя — у ребенка диагностируется синдром алкогольной абстиненции.

В дальнейшем у детей с алкогольной фетопатией наблюдаются отставание физического развития (микроцефалия становится более отчетливой), слабость и другие нервно-психические заболевания, эндокринные расстройства. Частые болезни дыхательных путей у таких детей обусловлены дефектом секреторного иммунитета и ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей, нарушениями мукоцилиарного транспорта.

Даже при отсутствии при рождении признаков алкогольной эмбриофетопатии у детей из семей алкоголиков часто наблюдаются низкий коэффициент интеллектуальности, агрессивность, расстройства речи, неврозы, энурез, эпилепсия, олигофрения, аномалии зрения и слуха, т. е. пренатальное воздействие алкоголя оказывает «поведенческий» тератогенный эффект.

На вскрытии трупов детей, родившихся с алкогольной эмбриофетопатией, находят тяжелые пороки развития мозга: недоразвитие коры большого мозга, сосудистых сплетений желудочков и мозжечка, глиоз, атипичное расположение клеточных слоев и др.

В заключение отметим, что «безопасного» уровня употребления алкоголя во время беременности не существует и запрещение его приема беременной и кормящей женщиной является абсолютным.

Табачный синдром плода возможен не только у активных курильщиц — более 5 сигарет в день, но и у пассивных. У женщин повышается частота выкидышей, гестозов, недонашивания, предлежания и отслойки плаценты, кровотечений в родах; у ребенка — ЗВУР по гипотрофическому типу из-за внутриутробной гипоксии, гиповитаминозов (в частности, дефицит фолиевой кислоты, фоликобаламина), накопления в крови плода карбоксигемоглобина, никотина, тиоционата и др., а также расщелин губы и нёба, рождения в асфиксии, перинатальной заболеваемости и смертности, в том числе и развития синдрома внезапной смерти.

Затруднение адаптации новорожденных к внеутробной жизни — полицитемический синдром, активация симпатоадреналовой системы с синдромом гипервозбудимости, медленное восстановление транзиторных потери массы тела и желтухи, более активный и длительный синтез фетального гемоглобина и 2,3-дифосфоглицерата — признаки сохраняющейся тканевой гипоксии.

Кроме того, у ребенка как в неонатальном периоде, так и в дальнейшем увеличивается *риск нарушений дыхания во сне* (шумное, свистящее, храп), легочной патологии (ОРВИ, обструктивные расстройства), *задержек психомоторного и физического развития, синдрома внезапной смерти (СВС)* в течение первых 8 мес жизни. Считается также, что следствием антенатальной экспозиции к табуку может быть и снижение интеллектуальных способностей, ранняя склонность к курению. Стоит упомянуть, что есть работы, в которых установлено в 2 раза более частое рождение детей с врожденными пороками развития, отражающимися на судьбе ребенка, у отцов — заядлых курильщиков.

Курение может также уменьшить количество молока у матери, а никотин, продукты сигаретного дыма — обнаруживаться в молоке матери.

Дети матерей с токсикоманиями и наркоманиями. В современных мегаполисах около 2–3% детей рождаются от матерей-наркоманок или токсикоманок. Спектр употребляемых наркотиков и токсических веществ достаточно широк — кокаин, амфетамины, марихуана; препараты опия, морфия, героин, «ханка», кодеин и его препараты; фенциклидин[®] и др. Токсикоманы и наркоманы, как правило, используют не одно вещество, они злоупотребляют самыми разными препаратами, а кроме того, курят, употребляют алкоголь, имеют сопутствующие заболевания (анемии, кардиопатии, болезни печени, почек, нервной системы, психические нарушения и др.), заболевания, передаваемые половым путем. Женщины-наркоманки, как правило, дистрофичны, часто живут в плохих бытовых и социальных условиях. Беременные наркоманки обычно поздно обращаются в медицинские учреждения или вообще не встают на учет в женской консультации.

Безусловно, у каждого из перечисленных выше веществ есть специфические черты, обуславливающие особенности патологии матери, повреждения эмбриона и плода, но есть и общие эффекты, к которым относят повышенную частоту:

- 1) недонашивания беременности, выкидышей и мертворождений;
- 2) гестозов, эклампсии, аномальных положений плода, патологии плаценты (предлежание, отслойка, плацентарная недостаточность, а отсюда и хроническая гипоксия плода);

- 3) ЗВУР плода по гипопластическому или гипотрофическому и даже диспластическому типу;
- 4) аномальной родовой деятельности (преждевременное отхождение вод, слабость родовой деятельности, хориоамнионит и др.);
- 5) антенатальных энцефалопатий у плода (прежде всего аномалий развития мозга — как видимых, очевидных врожденных пороков, так и выявляемых лишь при дополнительных исследованиях), врожденных пороков самых разных органов и систем (сердца, генитоуринальной системы и др.), часто сочетанных, или обилие стигм дисэмбриогенеза;
- 6) рождения детей в асфиксии с аспирацией мекония;
- 7) внутричерепных геморрагий у детей;
- 8) легочной патологии в раннем неонатальном периоде;
- 9) перинатальных инфекций у ребенка, в том числе и из-за приобретенного перинатально иммунодефицита;
- 10) материнской и перинатальной смертности, синдрома внезапной смерти у ребенка как в неонатальном периоде, так и позднее.

Безусловно, у конкретного ребенка всей перечисленной патологии, как правило, не бывает. Например, считается, что основная проблема детей от матерей-кокаинисток — недоношенность. Необходимо отметить, что, как правило, женщины-наркоманки имеют низкий социальный и образовательный уровень, сопутствующую соматическую патологию, нерационально питаются, что тоже вносит этиологический вклад в неблагополучие их детей. Наиболее типичной проблемой для неонатолога при работе с детьми матерей-наркоманок и токсикоманок является развитие у них абстиненции — синдрома лишения наркотиков.

Синдром абстиненции может развиваться у новорожденных матерей-наркоманок и токсикоманок, «кофеманок», а также алкоголичек или лечившихся незадолго до родов барбитуратами, транквилизаторами, антидепрессантами, Димедролом^а и другими H_1 -гистаминоблокаторами. Клиническая картина синдрома абстиненции характеризуется обильной потливостью, повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью с «пронзительным» неэмоциональным криком, хаотичной двигательной активностью с «застыванием» в вычурных позах, гиперестезией и гиперракузией (ребенок реагирует плачем на пеленание, попытку взять на руки, резкий звук, яркий свет и др.), тремором, оживлением сухожильных рефлексов, «судорожной готовностью» или судорогами; расстройствами сна, упорным сосанием пальцев, кисти, но плохим сосанием из груди или бутылочки, срыгиваниями, «поперхиваниями» (дети «захлебываются»), рвотами, диареей, растяжением живота, заложенностью носа, чиханием, тахикардией или брадикардией, тахипноэ или одышкой, приступами апноэ более 10 с, разными видами периодического дыхания, мышечной гипертонией, клонусом, нистагмом, быстрой охлаждаемостью или перегреванием, вегетосудистыми нарушениями («мраморность» кожи и ее повышенная ранимость, симптом Арлекина), субфебрильной, а иногда и фебрильной температурой тела, выраженной транзиторной желтухой.

Диагноз основан на тщательном анамнезе матери, беседах с ее родственниками и окружающими лицами, анализе клинической картины у матери и ребенка, данных наркологического исследования мочи матери и ребенка, а иногда и их крови. Для оценки тяжести абстинентного синдрома используют шкалу L. Finnegan, приведенную в табл. 3.5.

Таблица 3.5. Система оценки абстинентного синдрома новорожденных (по L. Finnegan, в модификации J. Yoop)

Знаки и симптомы между кормлениями	Оценка в баллах
Крик: высокочастотный	2
постоянный	3
Длительность сна после кормления, ч:	
1	3
2	2
3	1
Рефлекс Моро: повышенный	2
выраженный	3
Тремор при раздражении ребенка:	
легкий	2
выраженный	3
Тремор в спокойном состоянии:	
легкий	3
выраженный	4
Повышение мышечного тонуса:	
легкое	3
выраженное	6
Судороги	8
Кормление:	
чрезмерное сосание кулака	1
ослабленное сосание	1
регургитация	1
рвота фонтаном	2
Стул:	
понос	2
жидкий	3
Лихорадка:	
температура 37,8–38,3 °С	1
температура выше 38,3 °С	2
Дыхание:	
>60 в минуту	1
межреберий/диафрагмы	2
Шелушение:	
носа	1
коленей	2
стоп	3
Частое зевание	1
Чихание	1
Заложенность носа	1
Потение	1
Общая оценка	

Диагноз абстинентного синдрома ставят на основании суммарной оценки по шкале L. Finnegan — 9 баллов и более. Обычно синдром абстиненции клинически возникает сразу же после рождения, чаще в первые 72 ч жизни новорожденного, но возможно отсроченное его появление и даже на 2–3-й неделе жизни.

Длительность острых проявлений — обычно от нескольких дней до недели, хотя описаны и более длительные случаи — даже до нескольких недель (табл. 3.6).

Таблица 3.6. Нейроповеденческие симптомы у новорожденных, подвергшихся пренатальной экспозиции наркотическими препаратами (Martinez A. et al., 1998)

Вещество	Появление симптомов, день	Пик неврологических расстройств, день	Длительность неврологических расстройств	Степень неврологических расстройств
Алкоголь	0–1-й	1–2	1–2 дня	Легкая
Кокаин	0–3-й	1–4	До месяца	Легкая — умеренная
Амфетамин (фенамин)	0–3-й	3–7	2–8 нед	Легкая — умеренная
Фенциклидин ^р	0–2-й	5–7	2–6 мес	Умеренная — тяжелая
Героин	0–3-й	3–7	2–4 нед	Легкая — умеренная
Метадон	3–7-й	10–21	2–6 нед	Легкая — тяжелая

Лечение проводится по следующей схеме. Показаны: охранительный режим, минимизация инъекций. Желательно помещение матери и ребенка в одной палате и постоянный их контакт (по типу «кенгуру»). Кормить ребенка надо чаще — 8–10 раз в сутки, при искусственном вскармливании полезны гиперкалорийные смеси. Из медикаментозных препаратов при очень сильном возбуждении ребенка, судорогах средством первого выбора является фенobarбитал: первый день в «нагрузочной» суточной дозе — 20 мг/кг, разделенной на 2–3 приема, и далее 4,5 мг/кг в сутки однократно. Ударные дозы фенobarбитала не назначают при наличии у ребенка синдрома дыхательных расстройств, особенно если используется дыхание с постоянным положительным давлением в воздухоносных путях (положительное давление в выдохе). Препаратом второго выбора является диазепам (Седуксен^а, Сибазон^а). Надо помнить, что максимальная клиническая выраженность синдрома абстиненции — 2–4-е дни жизни, и далее его интенсивность снижается. Длительность фармакотерапии обычно не более 7–10 дней. Другая терапия — симптоматическая; например, при асфиксии показано назначение Налорфина^а (0,01 мг/кг).

В анамнезе у таких детей нередко выявляют задержки психомоторного и физического развития, дефицит слуха, низкий коэффициент интеллектуальности, аномалии полового развития, поведения.

Промышленный синдром плода — недавно выделенный и четко еще не очерченный синдром, характеризующийся недонашиванием или ЗВУР всех типов, затруднением адаптации к внеутробной жизни, резко выраженной транзитор-

ной желтухой, склонностью ребенка к повышенной кровоточивости из-за дефицита витамина К, инфекциям, большим потерям первоначальной массы тела и медленному ее восстановлению, неврологическим нарушениям. Синдром обусловлен экологическими вредностями, загрязнением окружающей среды (состав воздуха и питьевой воды по крайней мере в 50 городах России не соответствует санитарным стандартам, то же можно сказать о продуктах питания) продуктами неполного сгорания нефти, диоксидом, свинцом, кремнием, гербицидами и другими промышленными выбросами. Накопление упомянутых и других продуктов в плаценте приводит к нарушению ее барьерных и других функций (см. схему 3.2), внутриутробной гипоксии и трофическим расстройствам у плода, прежде всего к нарушению развития или функционального состояния целого ряда органов (табл. 3.7). Понятно, что у таких детей повышена частота рождения в асфиксии, неврологических нарушений как в неонатальном периоде, так и в дальнейшем.

Таблица 3.7. Агенты, ассоциированные с побочными действиями на репродуктивную сферу и повреждением развития у человека и животных (Welch L.S., 2003)

Агент	Влияние на человека	Сила связи с патологией у человека	Влияние на животных	Сила связи с патологией у животных
Анестетические газы	Снижение фертильности, спонтанные аборт	1, 3	Врожденные пороки	1, 3
Мышьяк	Спонтанные аборт, низкая масса тела при рождении	1	Врожденные пороки, потери плодов	2
Бензопирены	Нет	НКО	Врожденные пороки	1
Кадмий	Нет	НКО	Врожденные пороки, потери плодов	2
Дисульфиды углерода	Расстройства менструального цикла, спонтанные аборт	1	Врожденные пороки	1
Монооксиды углерода (СО, угарный газ)	Низкая масса тела при рождении, смерть плода (высокие дозы)	1	Врожденные пороки, неонатальная смерть	2
Хлороформ	Нет	НКО	Потери плода	1
Хлороприн	Нет	НКО	Врожденные пороки	2, 3
Эфиры этиленгликоля	Спонтанные аборт	1	Врожденные пороки	2
Оксид этилена	Спонтанные аборт	1	Потери плода	1

Продолжение табл. 3.7

Агент	Влияние на человека	Сила связи с патологией у человека	Влияние на животных	Сила связи с патологией у животных
Формамиды	Нет	НКО	Врожденные пороки, потери плодов	2
Неорганическая ртуть	Расстройства менструального цикла, спонтанные аборт	1	Врожденные пороки, потери плодов	1
Органическая ртуть	Мальформации ЦНС, церебральная недостаточность	2	Врожденные пороки, потери плодов	2
Свинец	Спонтанные аборт, недоношенность, неврологическая дисфункция у детей	2	Врожденные пороки, потери плодов	2
Физический стресс	Недоношенность	2	Нет	НКО
Полибромированные бифенилы	Нет	НКО	Потери плодов	2
Полихлорированные бифенилы (ПХБ)	Синдром ПХБ (низкая масса тела при рождении, гиперпигментации, конъюнктивит, глазные аномалии, неонатальные зубы)	2	Низкая масса тела при рождении, потери плодов	2
Радиация	Расстройства менструального цикла, дефекты ЦНС, скелетные и глазные аномалии, задержка умственного развития, детский рак	2	Врожденные пороки, потери плодов	2
Селен	Спонтанные аборт	3	Низкая масса тела при рождении, потери плодов	2
Теллур	Нет	НКО	Врожденные пороки	2
2,4- Дихлорфеноксиуксусная кислота (2,4-D)	Дефекты скелета	4	Дефекты скелета	1
2,4,5-Трихлорфеноксиуксусная кислота (2,4,5-T)	Дефекты скелета	4	Дефекты скелета	1

Окончание табл. 3.7

Агент	Влияние на человека	Сила связи с патологией у человека	Влияние на животных	Сила связи с патологией у животных
Терминал-видео-дисплей	Спонтанные аборт	4	Врожденные пороки	1
Винила хлорид	Дефекты ЦНС	1	Врожденные пороки	—
Ксилен	Расстройства менструального цикла, потери плодов	1	Врожденные пороки, потери плодов	1

Примечания. 1 — ограниченные сведения; 2 — доказанная позитивная связь; 3 — ограниченные сведения об отрицательной связи; 4 — доказанная негативная связь; НКО — некорректная оценка, ибо не отмечено повреждающего эффекта.

Считается, что повышенная частота этого синдрома отмечается у женщин, живущих около бензоколонок, перекрестка больших дорог, в больших экологически неблагополучных городах, работающих шоферами, на бензоколонках, предприятиях химической промышленности, с ядохимикатами в сельском хозяйстве и др. Конечно, в каждом конкретном случае необходимо тщательно оценивать анамнез матери, возраст и состояние ее здоровья, условия работы, плаценту и лишь после этого выносить суждение. Каждое химическое вещество вызывает специфическое поражение. Например, при массивном контакте беременной с метилированной ртутью в 60% случаев у плода развивается микроцефалия, а далее выявляются задержка психомоторного развития, слепота, глухота, спастичность, судороги, аномалии глаз; со свинцом — повышенная частота мертворождений и выкидышей, пороков развития мозга.

Радиационная эмбриопатия. Считается, что она возникает при облучении беременной на ранних сроках, но не имеет специфической картины: ЗВУР по гипопластическому типу с микроцефалией и иногда нефропатией, а в дальнейшем разной степени выраженными дефектами психомоторного развития. В последующей жизни повышенная частота лейкоза, злокачественных опухолей, бесплодия. Наиболее чувствительный индикатор возможной радиационной эмбриопатии — повышенная частота комплекса цитогенетических аномалий в клетках периферической крови. Такие аномалии были найдены в 39% у лиц 20 лет, подвергшихся облучению в утробе матери в дозе около 100 рад или более (2% — у лиц контрольной группы).

Лекарственные эмбриофетопатии. Известно около 5 млн лекарственных препаратов и ксенобиотиков, с которыми имеет контакт человек, но лишь 1600 из них изучены в опытах на беременных животных. Среди 250 веществ, изученных на животных, 55% оказались тератогенными, а 30% тератогенных для животных соединений идентифицированы как тератогенные для человека (Шепард Т., 1986). В США 75–90% женщин во время беременности принимают

лекарственные средства. В среднем они используют 4 препарата, не считая витаминов и железа, 4% беременных принимают 10 и более витаминов и железа, а 4% беременных — 10 и более препаратов (Берман Р.Е., Клигман Р.М., 2006). В России, по данным Ю.Б. Белоусова (1991), в течение родов 30% плодов получают от матери 6 лекарственных средств и более. В то же время риск побочных действий лекарственных препаратов на плод у человека оценить достаточно трудно, ибо при этом надо учитывать болезни матери, как распознанные, так и нераспознанные, осложнения течения беременности, питание беременной и существующие у нее гиповитаминозы, генотип, возраст матери и отца, их профессиональные вредности, частоту спонтанных пороков, экологическую ситуацию и, вероятно, какие-то неизвестные факторы.

Взвешивание опасности болезни и лекарственного средства, которое назначают по ее поводу, — обязательное условие лекарственной терапии во время беременности, особенно в первые два ее месяца. Например, тератогенный эффект салицилатов у человека не установлен, хотя у животных выявлен (пороки развития скелета, полидактилия). В то же время лихорадка у матери (по поводу которой чаще и назначают Аспирин*) с температурой тела выше 39,0 °С в течение 1–3 дней между 18-м и 30-м днями беременности достоверно повышает вероятность рождения ребенка с анэнцефалией, мозговыми грыжами, микрофтальмией. Перегревание женщины в сауне в эти же сроки беременности также может быть причиной вышеупомянутых пороков развития. В эксперименте показано, что повышение на 2,5 °С в течение часа температуры тела беременной крысы (на ранних сроках) уже может оказывать повреждающее действие на формирующийся мозг крысенка. Роль генотипа в формировании лекарственных пороков развития особенно очевидно проявилась в талидомидовой трагедии, когда грубые пороки сформировались только у детей 20% женщин, получавших препарат в один и тот же период беременности, когда плод наиболее чувствителен к тератогенам.

Имеют значение и длительность назначения препарата, его доза. Учет всех этих обстоятельств сложен. Приводят такой пример: если порок развития встречается в естественной популяции с частотой 1:1 млн родившихся, то даже если препарат увеличивает риск порока в 1000 раз, то среди детей, подвергшихся пренатальному действию этого препарата, частота данного порока будет 0,1%. Например, фенитоин (Дифенин*) повышает риск развития врожденных пороков на 200–400% (расщелины губы и нёба, пороки сердца), но 85% детей, родившихся от матерей, принимавших Дифенин* на ранних сроках беременности, не имеют никаких врожденных пороков.

Различают эмбриотоксическое, тератогенное и специфическое и неспецифическое фармакологическое действие препаратов и ксенобиотиков (чужеродные химические вещества для человека) на плод.

Эмбриотоксическое действие ксенобиотиков и лекарств заключается в отрицательном влиянии вещества на зиготу и бластоцист, находящийся в просвете маточных (фаллопиевых) труб или в полости матки. Следствием эмбриотоксичности может быть прерывание беременности, формирование двойни, пороков развития с нарушением оси зародыша.

Тератогенное действие — способность нарушать нормальное развитие эмбриона и вызывать появление различных врожденных пороков и аномалий. Из вышесказанного ясно, что наиболее опасные сроки в этом плане 15–60-е дни внутриутробной жизни.

Специфическое и неспецифическое **фармакологическое действие лекарств на плод** используют для терапии внутриутробного пациента (например, при сердечных аритмиях у плода), но оно может привести и к осложнениям, развивающимся как у плода (**лекарственная фетотоксичность**), так и проявляющимся лишь у новорожденного.

Суммарные сведения о тератогенности и фетотоксичности лекарственных препаратов представлены в табл. 3.8.

Таблица 3.8. Влияние препаратов, назначаемых беременной, на плод и новорожденного

Препарат	Влияние на плод и новорожденного
Адренотропные препараты	
Адреномиметики (Адреналин*, Норадреналин*)	Противоречивые сведения о возможности развития дисморфии лица, паховой грыжи, косопласти*. Тахикардия, гипогликемия
Симпатомиметики (эфедрин)	Тахикардия, гипогликемия
Бета-адреноблокаторы (Анаприлин* и др.)	Асфиксия, приступы апноэ, ригидный сердечный ритм, персистирующая брадикардия, тромбоцитопения, гипогликемия, задержка внутриутробного развития
Холинотропные препараты	
Холиномиметики (пилокарпин — глазные капли)	Повышенная возбудимость, пугливость, гипертермия, судороги
М-холинолитики (атропин и алкалоиды белладонны)	Тахикардия, расширенные зрачки. Аномалии скелета, цитолитическое влияние на мозг*. Снижение вариабельности ритма сердца. Уровни препарата в крови плода и матери 0,24–0,81:1
Скополамин ^р	Летаргия, тахикардия, лихорадка, депрессия дыхания
Ганглиоблокаторы (бензогексоний, Пентамин*)	Артериальная гипотензия, атония кишечника, опасность заворота кишок
Миорелаксанты (Ардуан*)	Тахикардия, аритмия сердца, ацидоз, тремор, гипер- или гипогликемия
Средства общей анестезии	
Фторотан*, метоксифлюран ^р	Спонтанные аборт и множественные пороки развития (у персонала, работающего в операционных). Депрессия новорожденного
Тиопентал	Депрессия новорожденного, апноэ, ацидоз, пониженная реакция на слуховые стимулы

Продолжение табл. 3.8

Препарат	Влияние на плод и новорожденного
Средства местной анестезии	
Лидокаин, тримекаин	Брадикардия, гипотензия, приступы апноэ, сердечные и неврологические расстройства, судороги, нарушения поведения, мышечная гипотония. Существенные количества попадают к плоду лишь при перидуральной и цервикальной анестезии
Наркотические анальгетики	
Морфин, героин	Недоношенность, ЗВУР, «синдром отмены», респираторная депрессия, брадикардия, трудности питания, но меньшая частота СДР
Кодеин (метилморфин)	Расщелина губы и нёба, «синдром отмены», ЗВУР. Нарушение оссификации костей*
Ненаркотические анальгетики	
Аспирин* (ацетилсалициловая кислота)	Пороки развития скелета, полидактилия*. Противоревматические дозы Аспирина* в сочетании с курением тератогенны и для человека (пороки развития мозга, почек, множественные). Пониженная масса тела новорожденного или переносимость, дисфункция тромбоцитов, сниженная активность витамин К-зависимых факторов свертывания крови, геморрагии, легочная гипертензия при приеме матерью за 7–10 дней до родов
Индометацин	Расщелины губы и нёба*. Легочная гипертензия, нарушения кардиопульмональной адаптации к условиям внеутробной жизни, дисфункция тромбоцитов, геморрагии, повышенный риск перинатальной смерти
Ацетаминофен* (парацетамол)	Высокие дозы — опасность врожденной катаракты. Гепатотоксичность, почечная недостаточность
Ибупрофен, напроксен	Снижение диуреза у плода, олигогидрамнион
Противоэпилептические и противосудорожные средства	
Дифенин* (фенитоин, дилантин [®])	Фетальный гидантоиновый синдром («фетальный антисудорожный синдром», ибо признаки его характерны для всех детей, подвергшихся пренатальному воздействию антисудорожных препаратов): диспластическая ЗВУР — меньший рост при рождении, широкие роднички, микроцефалия, гипоплазия верхней челюсти, большое расстояние между глазами, эпикант, страбизм, птоз, широкая, плоская и низко расположенная переносица, большой рот и выступающие губы, гипоплазия носа, аномальные уши, гипоплазия ногтей и/или дистальных фаланг пальцев рук, ненормальное развитие большого пальца руки, низкая линия роста волос на голове, искривление ног, незаращение верхней губы и/или верхнего нёба, пупочная грыжа, пороки сердца, катаракта. Нарушения свертывания крови, тромбоцитопения и отсюда — геморрагии. Повышенная частота опухолей, исходящих из нервного гребешка. Полное развитие синдрома отмечают у 10% детей, матери которых систематически получали препарат, но 5–30% — имеют отдельные признаки. В дальнейшем неизбежна задержка психического и психомоторного развития, если был черепно-лицевой дисморфизм. В 2–3 раза повышен риск неспецифических пороков развития

Продолжение табл. 3.8

Препарат	Влияние на плод и новорожденного
Вальпроевая кислота	У 1–2% детей, матери которых принимали препарат в первый месяц беременности, — спинномозговая и другие мозговые грыжи, у 80% — черепно-лицевой дисморфизм (брахицефалия, лобный гребешок, микрогнатия, гипертелоризм, опущенные углы рта, низко расположенные ушные раковины и др.), пороки развития мозга, сердца и других внутренних органов (грыжи, гемангиомы и др.). В дальнейшем у 70% детей наблюдалась задержка развития
Триметин ^o	Триметианоновый синдром плода: ЗВУР, микроцефалия, V-образные брови, низкое расположение деформированных ушных раковин, эпикантус, расщелина нёба, редкие зубы, задержка психомоторного развития, речи, пороки сердца, трахеопищеводный свищ. 83% детей, пренатально «леченных», имеют 1 из симптомов, 23% — отставание умственного развития
Сибазон* (диазепам, Седуксен*)	Повышенная частота расщелин губы и нёба. «Флоппи беби» — синдром вялого ребенка (генерализованная мышечная гипотония), нарушено поведение, слабое сосание, гипотермия, «синдром отмены». Склонность детей к гипербилирубинемиям и гипотермии. Длительность полувыведения препарата из крови ребенка — 31 ч, а его метаболита нордиазепама — 106 ч
Хлозепид* (хлордиазепоксид, Элениум*)	Повышенная частота расщелин губы и нёба и даже множественных пороков развития, «синдром отмены»
Фенобарбитал: кратковременное назначение длительное применение	Угнетение ЦНС, слабое сосание, снижение слуха, нарушение коагуляции крови из-за дефицита витамина К, геморагии, гипокальциемия Возможны пороки сердца и сосудов, в дальнейшем — нарушения полового созревания. «Синдром отмены», включая тремор, раздраженный крик, повышенную чувствительность к внешним раздражителям, жадность сосания, витамин К-дефицитные геморагии. Хотя риск синдрома дисморфии лица (широкая переносица, гипертелоризм, птоз, недоразвитие среднего лица) и других пороков в 2–3 раза повышается, так же как отставания в умственном развитии, 90% детей матерей с эпилепсией, всю беременность получавших фенобарбитал, — здоровы. Опасность гипоксии для мозга плода при эпилептических приступах у матери — большая, чем от фенобарбитала, предотвращающего их
Магния сульфат	При передозировке матери — угнетение дыхания и ЦНС ребенка, гипотермия, гипорефлексия, мекониевая пробка, гипокальциемия. Эффекты могут сохраняться до 24 ч
Хлоралгидрат	Большие дозы могут вызвать внутриутробную смерть плода
Паральдегид ^o	Апноэ, депрессия ЦНС, нарушения адаптации к внеутробной жизни
Нейролептики (Аминазин* и другие фенотиазиды; дроперидол)	Возможны пороки развития скелета, ЗВУР*. Экстрапирамидные и пирамидные дисфункции, депрессия ЦНС, аномалии поведения
Аминазин*	Ретинопатия, гипотермия в течение первых дней жизни

Продолжение табл. 3.8

Препарат	Влияние на плод и новорожденного
Транквилизаторы и седативные средства	
Мепротан (Мепробамат [¶])	Врожденные пороки сердца и диафрагмы, нарушения поведения
Бромиды	Задержка постнатального роста, нарушения поведения
Ксантины	
Теofilлин (Аминофиллин [¶] , Эуфиллин [¶])	Тератогенез*. Хорошо проникает через плаценту, и уровни в крови матери и плода равны. Тахикардия, рвота, гипертоническая реакция, опистотонус, трудности питания, приступы апноэ (возникают после исчезновения теофиллина из крови ребенка — через сутки)
Кофеин	Короткие конечности, низкая масса при рождении*. Увеличение частоты спонтанных аборт, недонашиваемости, мертворождаемости. У беременной снижена способность метаболизировать кофеин. Повышенная возбудимость новорожденного, тахикардия
Антидепрессанты (имизин [¶])	ЗВУР, недоношенность, пороки развития скелета, «синдром отмены». Диафрагмальная, спинномозговая грыжи, короткие конечности, энцефалопатия. Респираторные нарушения, повышенная возбудимость, задержка мочеотделения, потливость, трудности питания
Антиманиакальные препараты (лития карбонат)	Врожденные пороки сердца — 8–10% (типичен комплекс Эбштейна — 2,5%) и врожденные аритмии, сердечная недостаточность. При неонатальной интоксикации: гипотония и даже шок, гипотермия, нейрогенный несахарный диабет, вялость сосания, цианоз из-за респираторной депрессии, легочная гипертензия, зоб с гипотиреозом, судороги, желудочно-кишечные кровотечения
Анорексигенные препараты (дезопимон [¶])	Пороки развития сердечно-сосудистой системы, другие аномалии. Пороки глаз, скелета и сердца*
Противорвотные средства (метоклопрамид, Церукал [¶] , реглан [¶])	Расщелины нёба и другие пороки развития*. Хорошо проникает через плаценту. Стимулирует секрецию пролактина матерью, но в пуповинной крови уровень ТТГ (тиреотропного гормона) лишь незначительно повышен
Пеницилламин	Аномалии соединительной ткани (ЗВУР, пониженная эластичность кожи, вялое заживление ран, расширенная и хорошо видимая венозная сеть, грыжи и др.) у 2,3% детей матерей, получавших препарат во время беременности
Антигипертензивные средства	
Резерпин	Пороки развития скелета, сердца. Затруднения носового дыхания или невозможность его, склонность к гипотермии, брадикардии, летаргии
Кломифен	Гипертензивный криз у новорожденного на 2–3-й день после рождения
Апрессин [¶]	Тромбоцитопения

Продолжение табл. 3.8

Препарат	Влияние на плод и новорожденного
Диазоксид ^р	Гипергликемия, гипертрихоз, гиперплазия β -клеток поджелудочной железы — гиперинсулинемия и гипогликемия, алопеция
Метилдопа (Допегид*)	Уменьшение окружности головы новорожденного при приеме матерью регулярно с 16–20-й недели беременности, но в катанезе развития ребенка — норма. Низкие показатели АД в первые 15 дней жизни
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Безопасны в I триместре, хотя и повышают частоту ВПР. Применение во II и III триместре может способствовать маловодию, увеличению частоты ЗВУР, легочной гипоплазии, гипоплазии черепа, повышению неонатальной смертности, почечной недостаточности у новорожденного
Мочегонные средства	
Тиазиды (Гипотиазид* и др.)	Пороки развития конечностей, пальцев, гипертрофия почек*. Снижение экскреции эстрогенов и плацентарного кровотока. Тромбоцитопения, гипонатриемия, другие нарушения электролитного обмена, гипогликемия, гипербилирубинемия
Фуросемид	Расстройства созревания почек (по результатам исследований на животных). Обезвоживание плода. В пуповинной крови концентрация составляет 17–45% материнской, период полувыведения 7–96 ч
Диакارب*	Электролитный дисбаланс, гематологические изменения (тромбоцитопения, анемия, лейкопения). Дефекты передних конечностей*
Противогистаминные средства	
Димедрол*	Расщелина нёба*. Дрожание, диарея, респираторная депрессия, «синдром отмены» (при передозировке)
Пипольфен*	Повышенная частота врожденных аномалий. Тремор, гиперреактивность, экстрапирамидная дисфункция, «синдром отмены»
Циметидин	Сексуальные дисфункции (по результатам исследований на животных). При приеме перед родами описаны транзиторные печеночные дисфункции, блокада ответа сердца на гистамин, что затрудняет адаптацию к внеутробной жизни
Антикоагулянты	
Дикумарол ^р	Варфариновый синдром: ЗВУР, черепно-лицевой дисморфизм, пороки развития мозга, глаз, слуха, почек и сердца, преждевременное окостенение отдельных участков позвонков, эпифизов, трубчатых костей с развитием в дальнейшем зернистости костей, отставания в росте, брахидактилии, искривления позвоночника, аномалии конечностей типа хондродистрофии (синдром Конради). Аборт, кровоизлияние, гибель плода. Частота развития синдрома 17–30% (слепоты — 12%, глухоты — 12%), а патогенез объясняют связыванием остеокальцина — витамин К-зависимого белка
Гепарин	Малая масса при рождении (ЗВУР), повышенный риск перинатальной смертности

Продолжение табл. 3.8

Препарат	Влияние на плод и новорожденного
Противомикробные препараты	
Ампициллин	Вызывает снижение в плазме и моче беременной женщины уровня эстриола, что способствует нарушению уровня рационального мониторинга плода
Левомецетин* (хлорамфеникол)	Повышенный риск синдрома «серого ребенка», расщелины губы и нёба*
Стрептомицин, канамицин и другие аминогликозиды	Разные степени поражения слухового нерва с развитием в дальнейшем снижения слуха (у 10% детей, родившихся от матерей, леченных в последний месяц беременности)
Рифампицин	Врожденные аномалии ЦНС и позвоночника, конечностей
Цефалотин	Положительная прямая реакция Кумбса
Нитрофураны	Гемолитическая анемия, геморрагии. Анемия лишь у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Тетрациклины	Гипоплазия зубной эмали, катаракта, задержки роста костей, в дальнейшем — коричневый цвет зубов. Пороки развития скелета, сердца, крупных сосудов и внутренних органов*. Кратковременное применение в I триместре беременности не приводило к тератогенному эффекту
Сульфаниламиды	Желтуха, метгемоглобинемия, гемолитическая анемия, ядерная желтуха, тромбоцитопения, геморрагический синдром. Пороки развития скелета*
Триметоприм	Задержка постнатального роста, черепно-лицевые аномалии. Повышение уровня креатинина в крови новорожденного без почечной недостаточности
Противотуберкулезные препараты (этамбутол, этионамид, изониазид)	Сведений о тератогенности нет, так же как и о побочных эффектах на плод
Противовирусные препараты	
Амантадин (Ремантадин*)	Пороки сердца и сосудов (единый желудочек, атрезия легочной артерии и др.)*. Аномалии скелета*
Ацикловир (Зовиракс*)	Хотя убедительных данных о тератогенности у человека нет, но препарат не рекомендуют назначать беременным при отсутствии жизненных показаний
Зидовудин (Ретровир*, Азидотимидин*)	В эксперименте на животных тератогенный эффект не доказан, но ввиду неясности вопроса о токсичности препарата для плода применение его беременным возможно только при наличии четких клинических показаний
Идоксуридин [®]	Экзофтальм, аномалии конечностей*
Противогрибковые препараты	Множественные пороки развития, в том числе ЦНС, расщелина нёба*

Продолжение табл. 3.8

Препарат	Влияние на плод и новорожденного
Противомалярийные препараты	
Хинин	Аборт, недоношенность, смерть плода. Глухота (гипоплазия слухового нерва), пороки развития внутренних органов и конечностей, врожденная глаукома, анемии, тромбоцитопении, ложный гермафродитизм и другие урогенитальные аномалии, гидроцефалия, умственная отсталость
Дараприм [®]	Большие дозы вызывают множественные пороки развития у животных. Безопасность применения у людей не установлена окончательно
Противоглистные препараты	В эксперименте на животных вызывают пороки развития скелета, лицевой части черепа, ЦНС и глаз. У людей пороки не описаны
Противоопухолевые препараты	ЗВУР, множественные пороки развития скелета лицевой части черепа, мозга, почек, желудочно-кишечного тракта, глаз (по результатам исследований на животных), повышают риск перинатальной смерти
Миелосан [®]	ЗВУР, нарушения постнатального роста
Меркаптопурин	Множественные пороки развития: черепно-лицевые и почечные аномалии, пороки сердца и сосудов, ЗВУР, нарушения постнатального роста, недоношенность
Винкристин	Врожденные пороки черепа, скелета, глаз, почек*. При лечении матери во второй половине беременности возможны недоношенность, а у детей — лейкопения, спленомегалия
Метотрексат	Аминоптериновый синдром: ЗВУР, гидроцефалия, долихоцефалия, гипертелоризм и широкая, плоская переносица, отсутствие оссификации некоторых костей черепа, микрогнатия, частичный краниостеноз, расщепление губы и нёба, мозговые грыжи. Возможны некрозы печени и надпочечников, угнетение гемопоэза, смерть плода
Митомицин С	Расщелина нёба, аномалии скелета и мозга
5-Флюороурацил	Аборт, черепно-лицевые аномалии
Хлорамбуцил	Агенезия почек
Азатиоприн	Аномалии хромосом лимфоцитов при рождении, депрессия иммунитета
Витамины (избыточные дозы)	
А	При длительном приеме с суточной дозой более 10 000 ЕД — спонтанный аборт, аномалии черепа, генитоуринальной системы, сердца и почек, гидроцефалия. В общем аномалии аналогичны таковым при использовании ретиноевой кислоты. Множественные пороки развития*. Задержка постнатального роста
Д	Надклапанный стеноз аорты, гиперкальциемия, «лицо эльфа», нарушение прозрачности хрусталика, в дальнейшем задержка психического развития, нефропатии

Продолжение табл. 3.8

Препарат	Влияние на плод и новорожденного
В ₆	Судороги в связи с «синдромом отмены»
К	Желтуха, гематологические аномалии (при введении избыточных доз матери)
Аккутан* (ретиноевая кислота)	Применяют местно для лечения угрей. Типичны: черепно-лицевой дисморфизм — микроцефалия, гидроцефалия, аномалии ушей (микотия, анотия, низко расположенные уши), гипертелоризм, микрофтальмия, плоская носовая перегородка, расщелины нёба, недоразвитие сетчатки и зрительного нерва, мозжечка, гидроцефалия; врожденный порок сердца (обычно дуги аорты), аномалии тимуса. Риск развития аномалии — 25%; кроме того, в I триместре у 40% женщин возможно прерывание беременности
Гормоны и их аналоги**	
Андрогены	Маскулинизация со сращением половых губ (раннее лечение), гипертрофия клитора (позднее лечение), повышенная частота расщелин губы и нёба, врожденных пороков сердца, гипоспадия
Эстрогены, диэтилстильбэстрол	У девушек и молодых женщин (до 25 лет), матери которых получали диэтилстильбэстрол на сроках гестации до 12 нед, патология отмечена в 73% случаев, на сроках 13–18 нед — в 66%, на сроках более 19 нед — в 45%: аденоматоз слизистой оболочки влагалища, аномалии матки, спаечный процесс в придатках, бесплодие и др. Частота аденокарцином 0,14–1,4:1000. У 25% — гипотрофия яичек, кисты придатков, гипоплазия полового члена, бесплодие, генетические нарушения в сперматозоидах
Антиэстрогены (кломифен)	Многоплодие, повышенная частота синдрома Дауна и пороков развития нервной системы, гипоспадия, атрезия ануса, ретинопатия. Расщелина нёба, нарушение развития костей и дисгенез яичников, анэнцефалия. Возможны вирилизация или феминизация плода, в катамнезе задержки половой дифференцировки или ее нарушения
Прогестины (прогестерон, прегнин [®])	Маскулинизация женских плодов, увеличение клитора, расщепление дужек поясничных и крестцовых позвонков, VAKTEL-синдром (врожденные аномалии позвоночника, атрезия ануса, трахеопищеводные свищи, аномалии конечностей). Появились сведения о нарушениях половой дифференцировки мозга (нарушения полового созревания и полового поведения; в катамнезе — психические расстройства)
Окситоцин	Респираторный дистресс плода. Гипонатриемия у новорожденного, которая может привести даже к судорогам, но катамнез детей показал их нормальное развитие. Гипербилирубинемия. Повышение перинатальной смертности и поражения сетчатки при перенесенной беременности
Оральные противозачаточные средства, принимаемые во время беременности	Пороки развития половых органов, конечностей, позвоночника, сердца, мозга и внутренних органов (прогестерон — эстроген). Однако в двух метаанализах не было показано увеличение частоты генитальных аномалий и ВПР при их использовании в I триместре

Окончание табл. 3.8

Препарат	Влияние на плод и новорожденного
Овуляторные препараты	Многоплодие, анэнцефалия, дисплазия сетчатки
Кортикостероиды	ЗВУР, повышенный уровень перинатальной смертности, дислокация почек, стимулирование созревания легких, повышенный риск неонатальных инфекций, расщелины нёба (кортизон на ранних сроках беременности), транзиторной надпочечниковой недостаточности — в первую неделю жизни, лейкоцитоз в течение первой недели жизни
Тироксин, трийодтиронин	Множественные пороки развития. Высокая смертность плодов, косолопость, катаракта, зоб
Анти тиреоидные препараты (Мерказолил*, метилтиоурацил)	ЗВУР. Могут быть дефекты волосистой части головы. У 12% детей зоб (эутиреоидный, гипо- или гипертиреоидный), гипотиреозидизм, респираторные нарушения из-за сдавления трахеи зобом, тромбоцитопения, смерть плода. Предпочтителен пропилтиоурацил, ибо он блокирует превращение Т4 в Т3
Препараты йода	Зоб, аномалии функции щитовидной железы могут быть при регулярном приеме 12 мг йода в сутки. Может быть задержка умственного развития в дальнейшем
Даназол	Вирилизация плодов женского пола (у 14% получавших в I триместре), псевдогермафродитизм с синдромом потери солей (адренегенитальный синдром проходит к году)
Парлодел*	Гиперпролактинемия, но повышения частоты пороков развития не обнаружено
Инсулин	Аборт, смерть плода, ЗВУР, врожденные аномалии*
Антидиабетические препараты	
Толбутамид ^o	Смерть плода, тромбоцитопения
Разное	
Интал*	Увеличивает риск врожденных пороков (мозга, желудочно-кишечного тракта, конечностей), но не резко*
Алоэ	При передозировке матери возможны антенатальное отхождение мекония, повышенная перистальтика кишечника, повреждение почек
Железа сульфат	При передозировке матери в I триместре беременности возможны врожденные аномалии, а при передозировке в III триместре — расстройства желудочно-кишечного тракта
Натрия бикарбонат	При передозировке в родах возможны метаболический алкалоз, резкое увеличение объема циркулирующей крови, отеки, сердечная недостаточность от перегрузки
Свинец	Аборт, ЗВУР, недостаточность мозга, задержка постнатального психомоторного развития
Ртуть	Судороги, недостаточность мозга, отставание постнатального психического развития
Пестициды	Мутагенный эффект*

Примечания. * В эксперименте на беременных животных (обычно крысы).

** Отсутствие повреждающего эффекта при заместительной терапии доказанного дефицита.

Из материала таблицы ясно, что есть *группа препаратов, эмбриотоксическое, тератогенное действие которых установлено* или имеются серьезные основания предполагать их эмбриотоксичность (класс D): андрогены, их производные (в том числе даназол, Ретаболил[▲] и др.), антиандрогены, эстрогены, антиэстрогены, прогестагены, антитиреоидные и пероральные противодиабетические препараты, пероральные противозачаточные средства (принимаемые во время беременности), противоопухолевые препараты, антималярийные медикаменты, D-пенициламин, пероральные антикоагулянты — антагонисты витамина К, ингаляционные анестетики (для персонала отделений), стрептомицин, тетрациклин, талидомид[®]. Эти препараты не следует назначать беременным, если нет угрожающих жизни состояний у матери, по поводу которых и необходимо их применять (например, лимфогранулематоз или другие опухолевые болезни, эпилепсия с рецидивирующими судорогами и др.). Особо следует подчеркнуть, что широкое применение препаратов половых гормонов и прогестинов в отечественном акушерстве — необоснованно и возможно лишь при доказанной их недостаточности. До настоящего времени нет достоверных статистических доказательств эффективности гормональной терапии при угрозе прерывания беременности, прежде всего потому, что число аборт, обусловленных эндокринными заболеваниями, незначительно. В то же время есть группа препаратов (класс X), риск применения которых значительно превышает их возможный положительный эффект для беременной; к ним относят талидомид[®], диэтилстильбэстрол, ретиноевую кислоту, избыточные дозы витамина А, триметоприм.

Талидомидовая трагедия. Талидомид[®] начали применять в 1957 г. в качестве средства для лечения бессонницы. Он также широко назначался при гестозе беременных в Европе, Японии и Канаде. В результате родилось около 10 000 детей с врожденными пороками, прежде всего, недоразвитием или отсутствием нижних конечностей. Кроме того, у таких детей отмечались гемангиомы лица, атрезии пищевода и двенадцатиперстной кишки, аномалии ушей, глаз, почек, сердца, высокий уровень неонатальной смертности. Аномалии развивались у 20% детей, подвергшихся лекарственному воздействию. В 1962 г. на производство и продажу талидомида[®] был наложен запрет. Однако FDA USA в 1998 г. одобрило его применение для лечения лепры и в 2006 г., учитывая его способность уменьшать кровоснабжение тканей — для лечения меланомы (в сочетании с дексаметазоном).

Во вторую *группу* входят **лекарственные средства, сведения об эмбриотоксическом эффекте которых противоречивы** (класс C): кортикостероиды, транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики, гормоны щитовидной железы, противорвотные препараты, противотуберкулезные и противовоспалительные средства (салицилаты), сульфаниламиды, барбитураты, мочегонные, антигистаминные. Эти препараты не следует широко прописывать беременным в максимальных дозах и по возможности назначать недлительными курсами, в первые же два месяца беременности их надо избегать. С середины 1980-х гг.

в Англии широкое распространение в лечении гестозов получила ацетилсалициловая кислота (Аспирин[▲]), назначаемая в дозе 1—2 мг/кг в сутки. В этой дозе Аспирин[▲], тормозя синтез тромбксана А₂, не изменяет синтез простаглицлина и других сосудорасширяющих и тормозящих агрегацию тромбоцитов простаглицлинов, что приводит к улучшению реологических свойств крови, кровотока в плаценте, резко уменьшает выраженность маточно-плацентарной недостаточности, гипоксии плода. Аспирин[▲] дают длительно — несколько месяцев, при этом без каких-либо осложнений у плода. Однако Аспирин[▲] надо отменить за 2 нед до родов. Противопоказано лечение ацетилсалициловой кислотой женщинам с геморрагическими диатезами, в частности с наследственными тромбоцитопатиями.

У матерей с наследственными тромбоцитопатиями (приблизительно 5% всех женщин) возможна кровоточивость разной степени выраженности, которую они могут передать ребенку, не только при лечении Аспирином[▲], но и под влиянием одновременно назначенных нескольких тромбоцитарных ингибиторов (подробности представлены в главе 18).

Лекарственная фетотоксичность, как видно из табл. 3.8, может вызывать различные патологические синдромы у новорожденных.

- *Геморрагической болезни новорожденных* способствуют назначаемые матери незадолго перед родами противосудорожные средства (Суксилеп[▲] и др.), салицилаты, непрямые антикоагулянты, карбенициллин, антидиабетические производные сульфанилтиомочевины, Гипотиазид[▲], фуросемид.
- *Гипербилирубинемия* могут обуславливать назначавшиеся в последние сроки беременности сульфаниламиды, левомецетин, барбитураты, амидопирин[♀], фенацетин[♀], антипирин[♀], ПАСК, Новобиоцин[▲], глюкокортикоидные гормоны, окситоцин в родах.
- *Асфиксию при рождении*, задержку появления первого вдоха вызывают наркотические средства, общие анестетики.
- *Набухание слизистой оболочки носа* и отсюда непроходимость носовых ходов у новорожденных могут спровоцировать гипотензивные препараты, принимавшиеся матерью незадолго до родов (резерпин и др.). Эти же препараты могут привести к брадикардии плода, паралитической непроходимости кишечника.
- *Низкую массу тела при рождении* может вызывать курс назначавшихся матери перед родами левомецетина (кроме того, «серый синдром», вздутие живота, коллапс и анемию), аминокликозидов (наряду с этим и глухоту), бета-блокаторов.
- *Синдрому дыхательных расстройств* может способствовать использование этанола для подавления преждевременно начавшихся родов.
- *Сердечную недостаточность* у новорожденного может провоцировать назначение матери во время беременности салицилатов, индометацина, ибо они, тормозя синтез простаглицлинов, вызывают спазм артериального протока плода.

Инфекционные эмбриопатии и фетопатии — см. главу 16.

Фетоплацентарная недостаточность, или фетальный дистресс, — наиболее универсальный симптомокомплекс, отражающий неблагоприятное состояние плода, который вкратце можно охарактеризовать так (Сидорова И.С., 1997):

- симметричная (гипопластическая) или асимметричная (гипотрофическая) формы задержки внутриутробного развития (ЗВУР);
- нарушения сердечной деятельности плода (эпизоды ускорения пульса до 150–170 уд./мин, экстрасистолии, эпизоды замедления пульса с частотой менее 110 уд./мин);
- изменения частоты дыхательных движений плода (ДДП): повышение — более 60 в минуту, урежение — менее 45 в минуту, укорочение продолжительности ДДП менее чем до 30 с, отсутствие ДДП;
- изменения двигательной активности плода (один-два эпизода генерализованных движений, изолированные движения только конечностей, беспорядочная двигательная активность плода, отсутствие движений);
- изменения тонуса плода (не разгибается туловище, регистрируются только разгибательные движения конечностей, разогнутое положение плода, отсутствие возврата при движениях в исходное положение флексии);
- аномалии плаценты (по данным УЗИ) — признаки отставания или опережения степени зрелости плаценты (состояние плаценты, не соответствующее сроку гестации, по М.А. Репиной), аномальное расположение, патологические включения в плаценту, отек плаценты;
- изменение объема околоплодных вод (многоводие, маловодие).

Наиболее четкие данные для регистрации фетоплацентарной недостаточности у плода получают при оценке «биофизического профиля» плода и доплерометрии (оценка кровотока в артериях пуповины, аорте и средней мозговой артерии). Из изложенного ясно, что наиболее частыми проявлениями фетоплацентарной недостаточности у новорожденного являются: рождение в состоянии асфиксии или депрессии дыхания, признаки ЗВУР, нарушения адаптации к условиям внеутробной жизни, повышенная инфекционная заболеваемость.

Многоплодная беременность. Частота рождения близнецов составляет примерно 1:80 родов с колебаниями в разных странах — от 1:500 родов в Азии до 1:20 родов в Африке (Shephard B., Kupke K.G., 1998). Монозиготные составляют примерно 30% и дизиготные — 70% всех близнецов. У близнецов повышена частота ЗВУР, врожденных пороков развития, особенно у монохориальных монозиготных. Примерно у 10% близнецов отмечается фето-фетальная трансфузия с полицитемией у одного из них и анемией — у другого. Если это возникло в раннем фетальном периоде, то последствия могут быть очень тяжелыми для обоих плодов. С частотой 1:35 000 родов встречается синдром реверсированной артериальной перфузии с акардией или ацефалией у одного из близнецов и обеспечением кровотока за счет другого (James W.H., 1977). Встречаются и сращенные близнецы — торакопаги (общая грудная клетка), ксифопаги (общая передняя брюшная стенка — от мечевидного отростка до пупка), пикопаги (общая ягодичная область, ягодицы), краниопаги (общая голова).

Близнец, рождающийся вторым, имеет в 2–4 раза выше риск развития асфиксии, СДР-синдрома, в то время как инфекционные осложнения более часты у первого близнеца.

Диагностика. Основным документом, регламентирующим пренатальную диагностику у нас в стране, является приказ Минздрава России № 457 от 28.12.2000 г. «О совершенствовании пренатальной диагностики и профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей». Согласно этому приказу схема обследования беременных с целью пренатальной диагностики включает три последовательных этапа: в I (10–14 нед беременности), II (20–24 нед беременности) и III (30–34 нед беременности) триместрах.

Первый этап предполагает уточнение срока беременности при помощи ультразвуковой (УЗ) диагностики, выявление грубых аномалий плода и стигм, указывающих на наличие хромосомной патологии, изучение групповой и резус-принадлежности женщины, а также выявление инфицированности вирусами гепатитов В и С, токсоплазмозом, сифилисом и ВИЧ. Беременные групп высокого риска рождения детей с хромосомными и генными болезнями проходят, наряду с УЗ-обследованием, медико-генетическое консультирование, углубленное обследование на внутриутробные инфекции (обычно при помощи методов ДНК-анализа с использованием стандартных диагностикумов).

Показаниями к консультации беременной у медицинского генетика являются:

- возраст беременной 35 лет и старше;
- наличие хромосомных заболеваний у детей от предыдущих беременностей;
- установленные хромосомные аномалии у одного из родителей;
- болезнь Дауна или другие хромосомные аномалии у одного из членов семьи матери или отца;
- множественные (3 и более) спонтанные аборт или выкидыши, мертворождения;
- множественные пороки развития у предыдущего ребенка в семье;
- женщина из семьи, где по мужской линии есть больные с заболеваниями, передающимися по сцепленному с X-хромосомой рецессивному типу (тяжелая гемофилия, миодистрофия Дюшенна и др.);
- беременности с высоким риском развития у плода дефектов нейральной трубки;
- наличие в семьях отца или матери больных с доказанными наследственными заболеваниями обмена веществ.

Основные методы оценки состояния плода и пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний

1. *Непрямые методы* (обследование беременной).

- Акушерско-гинекологические.
- Медико-генетические (генеалогические, цитогенетические, молекулярно-биологические).
- Бактериологические, серологические.

- Биохимические (скринирующие тесты на α -фетопротеин, хорионический гонадотропин, эстриол и др.).
- 2. **Прямые методы** (обследование плода).
 - *Неинвазивные*: ультразвуковое сканирование и другие виды лучевой диагностики — магнитно-резонансная томография и др., кардиотокография, исследование биофизического профиля плода при стрессовом тесте, т. е. оценке динамики частоты сердечных сокращений на фоне индукции сокращений матки беременной окситоцином, или в ответ на его спонтанные движения — нестрессовый тест.
 - *Инвазивные*:
 - хорионбиопсия (10–18-я недели беременности): преимущественно трансабдоминальная;
 - плацентобиопсия (плацентоцентез) — вторая половина беременности;
 - амниоцентез (ранний — 12–14-я недели беременности, общепринятый — 18–20-я недели беременности);
 - кордоцентез (с 20-й недели беременности);
 - фетоскопия;
 - биопсия тканей плода (печень, селезенка, кожа, мышцы и др.).
 - *Новые технологии*, возникшие на стыке XX и XXI вв., позволяющие выделить ядерные эритроидные клетки и лимфоциты плода из кровотока матери и по ДНК из них диагностировать хромосомные аномалии и моногенные болезни плода.

Уже на ранних сроках беременности по исследованию околоплодных вод, включая культуры клеток, можно распознать пол плода, гемофилию, ганглиозидозы, сфингомиелинозы, гликогеновую болезнь типа Помпе, недостаток кислой фосфатазы: диффузную ангиокератому плода и др. После 24-й недели беременности аналогичное обследование дает основание диагностировать у плода наследственные дефекты обмена аминокислот, галактоземию, мукополисахаридозы, все виды аминокислот, галактоземию, мукополисахаридозы, все виды гликогенов, лейкоцистозы, аденогенитальный синдром вследствие дефицита 21-гидроксилазы и др. Существенный прогресс в диагностике наследственных болезней в 1980-е гг. стал возможен после картографирования и клонирования генов сотен болезней, разработки метода выявления этих генов (блот-гибридизации, секвенирования ДНК), в том числе в материале, полученном от плода. Взвешивая целесообразность обследования плода в связи с семейной отягощенностью, принимают во внимание и характер наследования той или иной патологии, а отсюда — и риск следующего подобного заболевания в семье.

В табл. 3.9 представлен риск повторного развития некоторых изолированных врожденных аномалий.

Околоплодная жидкость, полученная перед родами, кроме того, дает основание определить зрелость плода (тест Броненс–Гордона) и предсказать возможность развития болезни гиалиновых мембран (СДР), тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных. Однако следует отметить, что около 90%

Таблица 3.9. Риск возникновения врожденных аномалий для sibсов, состоящих в родстве первой степени с членами семьи с изолированными врожденными пороками (Симпсон Дж.Л. и др., 1985)

Аномалии	Риск для последующих детей, %		
	при одном пораженном		при двух пораженных
Анэнцефалия и <i>spina bifida</i>	2–5		4–12
Расщелина нёба и губы	4		9
Врожденные пороки сердца	2–5		25
Атрезия пищевода	2–5		10–15
Пупочная и паховая грыжи, косопласть, крипторхизм, болезнь Гиршпрунга, атрезия ануса, пороки почек и мочевыводящих путей	Не более 5		–
Врожденный вывих бедра	6% (для сестер — 8, для братьев — 4)		–
Пилоростеноз:	Мальчики	Девочки	–
а) пробанд сестра, мать	20	5	–
б) пробанд отец, брат	7	2,5	–

врожденных пороков развития обнаруживаются при беременностях, которые не относятся к группам риска. Отсюда крайняя целесообразность массового охвата всех беременных недорогими безопасными и имеющими высокую диагностическую ценность обследованиями, т. е. скрининговыми программами. Скрининг (от англ. screening — просеивание) — тестирование видимо здоровых лиц с подразделением их на группы с низкой и высокой вероятностью той или иной патологии. Ультразвуковые исследования во время беременности и определение в крови матери α -фетопротеина, хорионического гонадотропина, свободного эстриола наиболее полно отвечают этим задачам. При помощи ультразвукового исследования уже на 16–24-й неделе беременности можно диагностировать задержку внутриутробного развития, грубые пороки развития мозга, костной системы, внутренних органов. Дальнейшее исследование в 24–26 нед и позднее, кроме того, выявляет и признаки плацентарной недостаточности, помогает оценить функциональное состояние плода.

В табл. 3.10 представлены сроки начала эхографической визуализации некоторых врожденных пороков развития.

Повышенный уровень в сыворотке крови беременных во II триместре беременности α -фетопротеина может быть при пороках развития нервной трубки и дефектах передней брюшной стенки, врожденном нефрозе, внутриутробной смерти и задержке внутриутробного развития плода, угрозе прерывания беременности, спонтанного аборта, многоплодной беременности, маловодии, отслойке плаценты, а пониженный уровень α -фетопротеина в сыворотке

Таблица 3.10. Сроки начала эхографической визуализации некоторых врожденных пороков развития (Немилова Т.К. и др., 2002)

Врожденный порок развития	Срок беременности, нед
Акрания	10
Цефалоцеле	11
Гидроанэнцефалия	11
Аномалия Денди–Уокера	13
Голопрозэнцефалия	9
<i>Spina bifida</i>	9
Расщелина губы и нёба	12
Диафрагмальная грыжа	14
ВПС	11
Эктопия сердца	10
Атрезия пищевода	С 26
Дуоденальная атрезия	14
Атрезия тонкого кишечника	С 26
Атрезия ануса	С 30
Изолированный асцит	С 14
Гастрошизис	10
Омфалоцеле	После 13
Гидронефроз	13
Мегалоцистис	10
Синдром «подрезанного живота» (prune belly)	13
Агенезия почек	13
Поликистоз почек	19–20
Ахондроплазия	24–28
Тетрафокомелия	11
Полидактилия	14
Крестцово-копчиковая тератома	13

матери — при хромосомной патологии плода, в частности синдроме Дауна, сахарном диабете у матери. При обнаружении у беременной измененных уровней α -фетопротеина необходимо провести ультразвуковые, цитогенетические и другие исследования, направленные на непосредственное выявление указанной патологии плода.

Хорионический гонадотропин — один из ранних индикаторов беременности; он определяется в крови женщин уже на 8–9-й день после зачатия. Повышенный уровень хорионического гонадотропина и пониженный свободного эстриола в крови беременной во II–III триместрах беременности свидетельствуют о фетоплацентарной недостаточности, гестозе, антенатальной гибели плода, отслойке плаценты.

В курсе медицинской генетики подробно излагаются показания и методы выявления наследственной патологии плода при помощи цитогенетических, биохимических и ДНК-исследований клеток, полученных из амниотической жидкости и крови плода. В настоящее время такая диагностика возможна для более чем 100 наследственных болезней.

В табл. 3.11 представлена схема обследования беременной женщины согласно приказу Минздрава России.

Если говорить не только о ранней диагностике ВПР и наследственной патологии, то руководствуются следующим (табл. 3.12). Схема оценки биофизического профиля плода представлена в табл. 3.13.

Таблица 3.11. Схема обследования беременной женщины по оценке состояния внутриутробного развития плода (приложение 5 к приказу Минздрава России № 457 от 28.12.2000 г.)

Вид обследования	Цель исследования
Первый этап обследования (10–14 нед)	
Ультразвуковое обследование всех беременных женщин в женских консультациях (кабинетах) и других родовспомогательных учреждениях	Установление срока и характера течения беременности. Обязательная оценка толщины воротникового пространства, состояния хориона. Формирование групп риска по хромосомной патологии и некоторым ВПР у плода
Аспирация ворсин хориона (по показаниям): возраст беременной от 35 лет и старше; семейное носительство хромосомной аномалии; семейная отягощенность идентифицированным моногенным заболеванием; увеличение воротникового пространства у плода от 3 мм и более	Цитогенетическая диагностика хромосомной патологии, определение пола плода. Диагностика конкретной формы моногенного заболевания методами биохимического или ДНК-анализа по клеткам плода
Второй этап обследования (20–24 нед беременности)	
Ультразвуковое обследование	Допплеровское исследование маточно-плацентарного кровотока. Детальная оценка анатомии плода для обнаружения у него пороков развития, маркеров хромосомных болезней, ранних форм задержки развития, патологии плаценты, аномального количества околоплодных вод. Формирование групп риска по развитию гестоза, задержки развития плода и плацентарной недостаточности в III триместре

Окончание табл. 3.11

Вид обследования	Цель исследования
Исследование крови матери на уровни α -фетопротеина и хорионического гонадотропина и другие сывороточные маркеры (оптимальный срок — 16–20 нед беременности)	Формирование группы риска по рождению детей с хромосомными болезнями и некоторыми ВПР
Исследования с применением инвазивных процедур (кордоцентез, плацентоцентез, амниоцентез)	Цитогенетическая диагностика хромосомных болезней у плода. Диагностика конкретного моногенного заболевания методами биохимического и ДНК-анализа
Третий этап обследования (32–34 нед беременности)	
Ультразвуковое обследование всех беременных женщин в женских консультациях и других родовспомогательных учреждениях	Оценка темпов роста плода, выявление ВПР с поздними проявлениями. Оценка состояния развития плода

Таблица 3.12. Рекомендуемые методы и тесты обследования во время беременности (Дементьева Г.М., Вельтишев Ю.Е., 2000)

Срок беременности, нед	Методы и тесты
Первый визит (по возможности в самые ранние сроки)	Определение уровня гемоглобина и гематокрита крови. Общий анализ мочи, скрининг на инфекции мочевых путей. Определение группы крови и Rh-фенотипа, титра анти-Rh-антител у резус-отрицательных женщин. Титр антикраснушных и антитоксоплазменных антител. Реакция Вассермана и другие осадочные пробы. Цитология мазка шейки матки. Определение HBs-антигена в крови
8–18-я недели	Ультразвуковое исследование (УЗИ) плода и плаценты. Амниоцентез и биопсия хориона по показаниям
16–18-я недели	Уровень α -фетопротеина и хорионического гонадотропина, свободного эстриола в крови
26–28-я недели	Скрининг на сахарный диабет, повторное определение уровня гемоглобина и показателя гематокрита крови, анализ мочи на белок и сахар, нестрессорный тест
28-я неделя	Повторное исследование титра анти-Rh-антител у Rh-отрицательных беременных, профилактическое введение анти-Rh (D) иммуноглобулина
32–36-я недели	УЗИ плода, оценка биофизического профиля плода, определение гемоглобина, показателя гематокрита крови, бактериологическое исследование вагинального мазка

Таблица 3.13. Биофизический профиль плода (по D.I. Edelstone, 1994)

Биофизические характеристики	Нормальные показатели, 2 балла	Нарушения, 0 баллов
Дыхательные движения плода (ДДП)	Минимум одно ДДП длительностью 30 с в течение 30 мин исследования	Отсутствие ДДП в течение 30 мин
Движения туловища и конечностей	Минимум 3 отдельных движения за 30 мин	Два или менее движений за 30 мин
Тонус плода	Минимум один эпизод разгибания с возвратом к флексии туловища и конечностей; разведение и флексия рук	Слабое разгибание туловища и конечностей без возвращения к флексии
Объем амниотической жидкости	Минимум один «карман» размером 1 см в двух перпендикулярных направлениях	Либо отсутствие, либо малые размеры «карманов»
Нестрессовый тест	Минимум один эпизод акцелерации пульса на 15 уд./мин продолжительностью 15 с после движений плода за 30 мин наблюдения	Отсутствие акцелерации пульса или менее 15 уд./мин за 30 мин наблюдения

Диагностика антенатальной патологии после рождения основана на учете данных анамнеза (течение беременности, в частности профессиональные вредности матери и отца, заболевания матери во время беременности, их лечение и др., анализ родословной, данных осмотра, массы и длины тела ребенка при рождении, наличие стигм дизэмбриогенеза — см. табл. 3.23) и различных лабораторных исследований, в частности скрининга на наследственные болезни.

Для *массового скрининга новорожденных* используют кровь ребенка — капли крови наносят на фильтровальную бумагу и отправляют в лабораторию, где и определяют в ней концентрацию тиреотропина и тироксина (*диагностика врожденного гипотиреоза*), трипсина (*скрининг на муковисцидоз*), фенилаланина (*диагностика фенилкетонурии*), 17-гидроксипрогестерона (*диагностика адреногенитального синдрома*), галактозы или галактозо-1-фосфата (*диагностика галактоземии*). В ряде стран проводят и другие тесты (на серповидно-клеточную анемию, талассемию и др.).

Лечение. В последние десятилетия XX в. возникло принципиально новое направление в медицине — *фетальная терапия*. Проведен ряд международных конференций и съездов под девизом «*Плод как пациент*». При диагностике у плода гемолитической болезни (эритробластоза) проводят обменные переливания крови, анемии — переливания эритроцитной взвеси через сосуды пуповины, введение рекомбинантного эритропоэтина. При выявлении у плода гипотиреоза вводят тироксин в амниотическую жидкость, адреногенитального синдрома — беременной назначают дексаметазон, грубых сердечных аритмий

и других нарушений сердечной деятельности — β -адреноблокаторы, ингибиторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды и т. д.

При обнаружении у плода ВПР коллегиально акушер, детский хирург и педиатр обсуждают тактику ведения родов, ведения и лечения ребенка сразу после рождения. По данным литературы, консультация хирурга необходима примерно у 5% беременных. В настоящее время описано много успешных внутриутробных хирургических вмешательств у плода — ликвидация фето-фетальных анастомозов сосудов в плаценте, наложение нефростомы или создание везико-амниотического шунта при обструктивных нефропатиях и гидронефрозе плода, торакоцентез при гидро- и хилотораксе, удаления эмбриональных опухолей и др.

Профилактика. При анте- и перинатальной патологии профилактика комплексная и начинается еще до беременности; она должна носить государственный характер и быть первичной и вторичной (табл. 3.14).

Таблица 3.14. Схема профилактики врожденных пороков развития (Жученко Л.А., 2001)

Вид	Уровни	Исполнители	Мероприятия	Оценка эффекта
Первичная (массовая)	Прегаметическая	Санитарно-эпидемиологическая служба	Контроль состояния окружающей среды, качества пищи, лекарств и бытовых средств, охрана условий труда и др. для предупреждения появления новых тератогенов	Частота ВПР в популяции
Вторичная (индивидуальная)	Презиготическая постнатальная	Медико-генетическая служба. Акушерская служба. Кабинеты ультразвуковой диагностики. Медико-генетическая служба. Педиатрическая служба	Медико-генетическое консультирование по прогнозу потомства. Периконцепционная профилактика ВПР. Пренатальная диагностика ВПР. Генетический мониторинг ВПР. Раннее выявление и лечение детей с ВПР	Частота рождений с ВПР, детская заболеваемость, инвалидность, смертность от ВПР

Каждая девочка и девушка должна рассматриваться при диспансеризации как будущая мать. В комплексе оздоравливающих мероприятий важно делать акцент на состояние мочеполовой сферы и раннее назначение корригирующих или лечебных мероприятий, в связи с чем важна ранняя диагностика и направление к детскому гинекологу при дисгармоничном половом развитии. Следует проводить санацию хронических очагов инфекции, предохранять от препаратов, способствующих сенсбилизации (иммуноглобулины, вливания крови, плазмы и др.), своевременно назначать прививки против краснухи (если де-

вочка ею не болела), воспитывать чувство необходимости материнства. Мероприятия, направленные на рациональное физическое и половое воспитание девочек, создание специализированных кабинетов при женских консультациях для девочек-подростков и детских гинекологических отделений, широкое медико-генетическое консультирование — важные звенья профилактики антенатальной патологии.

При передаче больной девочки-подростка во взрослую поликлинику педиатр, терапевт, гинеколог и, при необходимости, узкие специалисты должны разработать конкретный индивидуальный комплекс оздоровительных мероприятий.

Центры планирования семьи являются очагами медицинского образования населения, помогающими молодым супругам рационально решать вопросы предотвращения и планирования рождения ребенка, а тем самым и уменьшить вероятность антенатальной патологии. Каждая беременность, заканчивающаяся рождением ребенка, должна быть желанной. Примером общедоступных рекомендаций по профилактике антенатальной патологии в центре планирования семьи могут быть 10 заповедей Эдуардо Кастилио для профилактики врожденных пороков развития.

Декалог заповедей для профилактики врожденных пороков развития

1. Любая фертильная женщина может стать беременной.
2. Пытайся завершить комплектование своей семьи, пока ты молод.
3. Осуществляй пренатальный контроль в установленном порядке.
4. Сделай вакцинацию против краснухи до беременности.
5. Избегай медикаментов, за исключением строго необходимых.
6. Избегай алкогольных напитков.
7. Избегай курения и мест курения.
8. Ешь хорошо и разнообразно, предпочитая фрукты и овощи.
9. Спроси совета относительно риска для беременности на своей работе.
10. Если сомневаешься, проконсультируйся у своего врача или у врача специализированной службы.

Питание. Дефицитное питание и витаминodefициты играют важную роль в формировании антенатальной патологии. Подробно особенности питания беременной женщины изучают на кафедре акушерства и гинекологии.

Индивидуальная периконцепционная профилактика ВПР мультифакториальной природы, в частности, заключается в приеме в течение 2—3 мес до зачатия и 2—3 мес после наступления беременности мультивитаминов с высоким содержанием фолиевой кислоты (0,4 мг, а лучше — 0,8 мг при норме 0,2 мг).

Периконцепционная профилактика ВПР обязательна в следующих случаях:

- сахарный диабет и другие эндокринные и метаболические заболевания матери;
- повторные спонтанные аборт и рождение мертвых детей;
- генетический риск мультифакториальных пороков развития;
- рождение при предыдущих беременностях детей со ЗВУР и недоношенными;

- хронические болезни матери (гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, эпилепсия и др.);
- расстройства питания (ожирение);
- долговременное употребление лекарственных препаратов;
- некоторые инфекционные заболевания матери, вызванные оппортунистическими возбудителями или их носительство (краснуха, токсоплазмоз, цитомегалия и др.).

Эффективность применения фолиевой кислоты в качестве средства профилактики ВПР представлена ниже.

Эффективность периконцепционной профилактики фолиевой кислотой снижения частоты развития ВПР (Курило Л.Ф. и др., 2013):

- ДНТ (*spina bifida*, анэнцефалия) — 80–100%;
- орофациальные расщелины — 40–80%;
- врожденные пороки сердца (тяжелые) — 40–60%;
- врожденные пороки конечностей — 35–80%;
- пороки мочевыводящих путей — 40–60%;
- риск рождения детей с множественными врожденными пороками развития снижается в 2–3 раза.

В Англии во Франции в результате массового периконцепционного лечения и ультразвукового скрининга за последние годы не появилось ни одного ребенка с дефектом нервной трубки.

С 1998 г. в США и с 2000 г. в Великобритании добавляют в муку фолиевую кислоту — 240 мг на 1 т муки, благодаря чему в хлебе и кашах увеличилось содержание витамина В.

Согласно данным А. Czeizel (1998) прием Элевита[▲] за месяц до и во время беременности 5500 женщинами позволил снизить частоту ДНТ на 100%, остальных ВПР — на 47%; тошноты, рвоты и головокружений у женщин — на 54%.

Учитывая широкое распространение гиповитаминозов среди населения России и, в частности, у беременных (см. раздел «Этиология»), показано профилактическое применение поливитаминно-минеральных препаратов (табл. 3.15).

Таблица 3.15. Витаминно-минеральные комплексы, разрешенные к применению у женщин в период беременности, зарегистрированные как лекарственные препараты (Ших Е.В., Ильенко Л.И., 2007)

Ингредиент	Мульти-табс Перинатал [▲]	Прегна-вит [▲]	Элевит Пронаталь [▲]	Витрум Пренатал форте [▲]	Теравит Прегна [▲]
Ретинол	2666	3000 МЕ	3600 МЕ	5000 МЕ	3000 МЕ
Токоферол	10 МЕ	10 МЕ	15 МЕ	30 МЕ	30 МЕ
Эргокальциферол	200 МЕ	200 МЕ	500 МЕ	400 МЕ	250 МЕ
Аскорбиновая кислота	90 мг	75 мг	100 мг	120 мг	100 мг

Окончание табл. 3.15

Ингредиент	Мульти-табс Перинатал [†]	Прегна-вит [†]	Элевит Пронаталь [†]	Витрум Пренатал форте [†]	Теравит Прегна [†]
Тиамин	2,1 мг	1,5 мг	1,6 мг	3 мг	3 мг
Рибофлавин	2,4 мг	2,5 мг	1,8 мг	3,4 мг	3,4 мг
Кальция пантотенат	9 мг	10 мг	10 мг	10 мг	10 мг
Пиридоксин	3 мг	5 мг	2,6 мг	10 мг	10 мг
Цианкобаламин	2 мкг	5 мкг	4 мкг	12 мкг	12 мкг
Фолиевая кислота	0,4 мг	0,75 мг	0,8 мг	0,8 мг	1 мг
Никотинамид	27 мг	15 мг	19 мг	20 мг	20 мг
Биотин	—	—	200 мкг	30 мкг	30 мкг
Йод (калия йодид)	150 мкг	—	—	150 мкг	150 мкг
Железо	14 мг	30 мг	60 мг	60 мг	60 мг
Кальций	160 мг	250 мг	125 мг	250 мг	46 мг
Фосфор	—	—	125 мг	—	—
Медь	2 мг	—	1 мг	2 мг	2 мг
Магний	75 мг	—	100 мг	25 мг	150 мг
Марганец	75 мг	—	1 мг	5 мг	5 мг
Цинк	15 мг	—	7,5 мг	25 мг	25 мг
Хром	50 мкг	—	—	25 мкг	25 мкг
Селен	50 мкг	—	—	20 мкг	25 мкг
Молибден	—	—	—	25 мкг	25 мкг

Примечание. Суточная доза — 1 таблетка или капсула.

Перинатальное воспитание (перинатальная психология). В середине 70-х годов прошлого века во многих странах мира возникли *общества дородового воспитания*, логическим основанием для создания которых послужили многочисленные работы и гипотезы ученых прошлого, обобщенные Мишелем Одедом в 1962 г. в понятие «перинатальная психология».

Уже при создании семьи необходимо иметь грамотные представления о гигиене брачных отношений, осознавать чрезвычайную важность подготовки к беременности, «здоровому зачатию», рождению ребенка (планирование семьи). В связи с этим медицинское образование подростков, посещение

молодыми супругами центров планирования семьи — существенное звено профилактики перинатальной патологии.

При наступлении беременности в настоящее время считают целесообразным посещение супругами совместно школы будущих отцов и матерей. Слово «будущих» здесь не вполне уместно, ибо *плод — человек с интересами, с правами которого необходимо считаться.*

Установлено, что кожная чувствительность обнаруживается уже на 7-й неделе с момента зачатия, функция вестибулярного аппарата — с 12-й, вкусовых сосочков — с 14-й, органов зрения и слуха — с 16–18-й недели, а значит, задолго до рождения плод способен воспринимать информацию из окружающего мира. Ультразвуковые исследования беременных показали, что уже к 6–7-й неделе гестации эмбрион может двигать руками и туловищем, головой, кивками и гримасами выражая свои положительные и отрицательные эмоции. Все экраны мира обошел фильм «Безмолвный крик», в котором при помощи ультразвукового изображения отражена реакция ребенка на приготовления (!) к аборт. К 5-му месяцу гестации у ребенка появляется способность улыбаться и хмуриться в ответ на поглаживания отцом живота матери с целью общения с ним. С 16-й недели появляется чувствительность к свету, и ребенка беспокоит свет, направленный на обнаженный живот матери. Все это говорит о необходимости дородового воспитания ребенка.

Основой дородового воспитания является перестройка всего уклада жизни семьи с постоянным акцентом на интересы ребенка, общим уважением его прав, добротой и любовью к нему. В литературе приводят примеры дифференцированного отношения плода в III триместре беременности к разной музыке: обычно Моцарт и Вивальди успокаивают плод, а Бетховен и Брамс — возбуждают, что сказывается на частоте его сердцебиений и двигательной активности. Рок-музыка плохо действует на плод! Крупный нейрофизиолог академик Н.П. Бехтерева заключала, что рок-музыка «подкачивает подкорку», отрицательно влияя на состояние коры головного мозга. Аудиолог Мишель Клементе в результате своих исследований пришла к выводу, что у ребенка до рождения есть своя любимая и нелюбимая музыка, и мать должна это почувствовать (!) и чаще слушать именно любимые им произведения. Есть сообщения, указывающие на то, что позвонки плода вибрируют в унисон со звуками, которые окружают мать. Крайне желательно слушать произведения классиков, ибо гении отражают внеземную гармонию и не могут навредить (*«А гений и злодейство — две вещи несовместные. Не правда ли?»* А.С. Пушкин).

Считают, что пение матери (особенно сопрано) для плода способствует хорошему развитию верхних конечностей и мелких движений кисти у ребенка, а отца (басом) — развитию нижних конечностей (дети раньше начинают ходить, ходят не уставая). Пение матери и отца дуэтом для плода наиболее благоприятно стимулирует психомоторное развитие ребенка — дети вырастают сильными, уравновешенными. Существует точка зрения, что если на последних месяцах беременности мать и отец говорят на иностранном языке, то и ребенок в дальнейшем легче осваивает этот язык.

Мать должна установить творческий контакт с плодом, рассказывать ему, как красива и гармонична будущая жизнь, какие человеческие качества она наиболее ценит в человеке и хотела бы видеть у своего будущего ребенка. Она должна извиняться перед ребенком, если предстоит физическая нагрузка или если она недовольна отцом и ругает его. Отец тоже должен беседовать с плодом, но основное его влияние на плод — через мать, создание для нее оптимальной психологической обстановки. В то же время ультразвуковыми исследованиями показано, что голова ребенка в утробе движется за рукой отца, поглаживающего живот матери.

Показано также, что не только химический состав пищи (рациональное соотношение белков, жиров, углеводов, витаминов и электролитов, микроэлементов), но и обстановка приема пищи, качество ее приготовления и продуктов могут оказать влияние на аппетит, пищевые привычки и даже вероятность пищевой аллергии у ребенка во внеутробной жизни. Женщина должна испытывать удовольствие при еде, избегать в III триместре беременности продуктов промышленного консервирования, некачественных продуктов.

И все же главное — это положительный психоэмоциональный тонус беременной женщины, радостное ожидание всей семьей рождения ребенка, творческий подход матери к установлению контакта с плодом, повседневный, постоянный учет его прав и интересов, любовь к нему. Внутриутробный ребенок находится в психоэмоциональном резонансе с матерью, ощущая ее отношение к себе, психическое напряжение. Желательно, в частности, резкое ограничение просмотра телевизионных передач, отказ от фильмов ужасов и таких, где показывается насилие, жестокость, ибо это, возможно, порождает как у матери, так и у еще не родившегося ребенка равнодушие к насилию над другим и принятие его как факта нормальной жизни. Сюзан Лудингтон-Хоз в своей книге «Как иметь более умного ребенка» пишет: «Если и нельзя считать пока полностью доказанным, что специальные пренатальные занятия улучшают интеллект ребенка, бесспорно, однако, что эти занятия значительно укрепляют эмоциональную связь матери и отца (если он принимал в них участие) с ребенком». Такие дети более спокойны, меньше плачут без повода, активны, более коммуникабельны, раньше начинают улыбаться, сидеть, говорить, ходить.

В психологической литературе есть много работ, в которых говорится о наличии у человека перинатальной памяти. Считается доказанной связь неврологических и психологических проблем взрослых с неблагоприятными перинатального периода, в том числе с депрессиями, психическими травмами и стрессами у матери во время беременности. Американский психиатр Станислав Гроф в книге, переведенной на русский язык, «За пределами мозга. Рождение, смерть и трансценденция в психотерапии» (М., 1993) высказывает гипотезу, согласно которой в формировании особенностей психики и сознания человека важную, а может быть и ключевую, роль играют функциональные структуры, организующиеся перинатально, — четыре перинатальные матрицы. Первая матрица формируется в конце беременности, вторая — в момент начала родов, третья — во втором периоде родов, при прохождении ребенка по родовым путям и четвертая — сразу после рождения. Согласно С. Грофу перинатальные

матрицы могут быть парадигмой — дисциплинарной матрицей для организации особенностей психики взрослого человека.

При доминировании у человека *первой перинатальной матрицы* с положительным знаком, в случае благоприятного психосоциального течения беременности вплоть до родов, взрослый — инфантилен, безмятежен, бесконфликтен, невозмутим, удовлетворен даже тем малым, что имеет и чего достиг. При парадигме у взрослого первой перинатальной матрицы с отрицательным знаком (желание матери на ранних этапах прервать беременность, постоянные конфликты в семье, «безотцовщина», обилие отрицательных эмоций у матери с дефицитом внимания и любви к «носимому» ею ребенку) взрослый — одинок, считает себя все время чем-то обделенным, покинутым, отвергнутым, вправе решить эту несправедливость самому путем изъятия у более благополучных, с его точки зрения, того, чего он не имеет (*психология вора, преступника с матрицей невинности*).

Вторая перинатальная матрица формируется в первый период родов, когда человек сталкивается с необходимостью завершения периода спокойного, безопасного и защищенного периода развития и необходимостью начала новой жизни в иных, неизвестных ему условиях, вне матери. При доминировании у взрослого второй перинатальной матрицы и гладком течении периода начала родов, спокойствии, любви к ребенку матери взрослый — независим, спокойно относится к любой возникающей проблеме, ибо считает, что неразрешимых проблем нет. При негладком же течении («паника» матери, конфликты в семье и др.) любая напряженная ситуация взрослым воспринимается как безвыходная, порождающая иногда даже неосознанное стремление к самоубийству (*матрица жертвы*).

При парадигме в организации психики взрослого *третьей перинатальной матрицы*, основной смысл которой — идея пути, движения, борьбы, у человека доминирует представление, что «жизнь есть борьба, и добиться чего-либо в ней можно лишь ценой напряженных усилий, страданий», т. е. у взрослого доминирует *матрица борьбы*, и он обычно становится профессиональным революционером или оппозиционером, преуспевающим спортсменом или бизнесменом, жестоким бандитом. Нередко у него перепутаны представления о добре и зле или зло воспринимается как неизбежный путь к добру.

Матрица любви и единства мира в сознании взрослого человека формируется при оптимальном течении первых минут и часов жизни, когда ребенок после «родового стресса» ощущает доброту, любовь мира, свою желательность и нужность в этом мире. Если же он встречает равнодушие, холодность, безразличие к себе, формируется *матрица равнодушия*. В отличие от первой матрицы, при формировании четвертой ребенок уже отделен от матери и запечатлевает себя как часть единого мира. При осложненном течении этого периода (реанимационные пособия, особенно при неоптимальной организации; разлука с матерью и др.) взрослый равнодушен, холоден к чужим переживаниям, страданиям, вечно во всем сомневается, склонен бесконечно советоваться, видеть преимущественно отрицательные качества в людях, считает себя не оцененным и т. д.

Для оптимального перинатального импринтинга (см. главу 4) чрезвычайно важно создание оптимальных условий сразу после рождения. **Исключительное значение имеет ранний (сразу после рождения) контакт матери и ребенка** (оптимально выложить новорожденного на живот матери) — прикосновения, «кожа к коже», «глаза в глаза», «душа в душу», тепло, голос, запах, «биополе матери» способствуют ощущению защищенности, нужности в этом мире и любви, «запечатлению» (импринтинг) образа матери. Мать — синхронизатор биоритмов новорожденного. Такой контакт чрезвычайно полезен и для матери. Отметим, что присутствие отца на родах способствует оптимальному импринтингу сразу после рождения. В Институте педиатрии РАМН установили, что классическая музыка (особенно произведения Моцарта) у детей с перинатальными энцефалопатиями в подостром и реабилитационном периодах улучшает самочувствие и адаптацию к окружающей среде и даже способствует повышению активности ферментов в лейкоцитах. Показано также, что у детей первых дней жизни включение фонограммы сердцебиений матери (для внутриутробного ребенка самый радостный звук — сердцебиения матери!) способствует «успокоению». Французский акушер Ф. Лебойе писал об идеальных родах, при которых в родильной комнате — рассеянный и неяркий свет, тепло, приглушены звуки, а ребенка сразу после рождения выкладывают на живот матери. Говоря о роли матери в родах, он писал: «Ничего не нужно. Только терпение. И скромность. Мир в сердце. Тишина. Немного понимания, внимания к “Другому”... Нужна любовь». Важно, чтобы женщина чувствовала гордость за выполнение великого ее предназначения — продолжения жизни на Земле, сопричастность к великому чуду — рождению новой жизни. Л.Н. Толстой вспоминал, что «в начале было все темно», а потом его спеленали, ограничив возможность движений, и тогдашний протест против этого он сохранил на всю жизнь. Давайте не будем так пеленать, а оставлять возможность новорожденному двигать ручками и ножками! Мой друг (профессор, заведующий кафедрой, один из лидеров своей специальности в России) вспомнил, что после рождения его беспокоил яркий свет, и до сих пор он его не переносит.

Подчеркнем, что изложенное выше — лишь гипотеза. Конечно, огромную роль в формировании особенностей психики и сознания, умственных способностей человека играет воспитание в первые месяцы и годы жизни. Тем не менее вспомним слова Иисуса Христа: *«Истинно, истинно говорю вам: если пшеничное зерно, падши в землю, не умрет, то останется одно; а если умрет, то принесет много плода»* (Ин. 12:24). Не так ли и с перинатальными чувствами? Не лишне напомнить и притчу Иисуса Христа (Лк. 8: 5–15) о сеятеле и зернах, падших на дорогу, в каменистую почву, тернии и почву добрую. Взрасти и дать хорошие плоды может лишь зерно, упавшее в добрую почву (!), но ведь и без зерна нет растения.

Подготовка женщины к родам, психопрофилактика, уменьшение травматичности родового акта, в том числе снижение до минимума акушерских манипуляций, «индивидуальные роды» (индивидуальные родильная комната и акушер, присутствие на родах мужа или компаньона, которым, по определению экспертов ВОЗ, может быть любой родственник или подруга) — важные аспекты

современного родовспоможения. Н.М. Максимович-Амбодик еще в 1754 г. писал: «*Поистине счастливы жены, кои с пособием природы рожают детей благополучно сами, не имея нужды в помощи чужой*». Еще более радикально в конце прошлого века высказывался профессор А.Ю. Ратнер: «*Счастлив ребенок, к которому не прикоснулась рука акушера*».

Согласно нормативным документам после клинического и лабораторного обследования беременной женщины (до 12-й недели беременности) определяется ее принадлежность к той или иной группе риска. В «Индивидуальной карте беременной и родильницы» составляется индивидуальный план наблюдения беременной с использованием современных методов слежения за состоянием матери и плода. Беременных высокого риска необходимо направлять на роды в специализированный родильный дом (отделение). Перинатальная смертность в группе беременных высокого риска в 20 раз выше, чем в группе низкого, и в 3,5 раза выше, чем в группе среднего риска.

Ведение женщин с беременностью высокого риска подробно рассматривается на занятиях по акушерству. С точки зрения педиатра, важно подчеркнуть значение комплекса мероприятий, направленных на стимуляцию процессов репарации у плода во время его внутриутробной жизни в первой половине беременности: абдоминальная декомпрессия, витаминотерапия (особенно важен витамин Е, пиридоксальфосфат), средства, улучшающие маточно-плацентарный кровоток (Сигетин[★], β-миметики и др.), четкая ранняя диагностика и лечение внутриутробной гипоксии при объективных методах регистрации состояния плода. Особо следует отметить большую практическую значимость выявления и коррекции дисбактериозов кишечника и влагалища у беременных. Это в первую очередь относится к женщинам с кольпитами, угрозой прерывания беременности и длительными гестозами. При выявлении дисбиоза беременным назначают внутрь пробиотики — Бифидумбактерин[★] (10 доз в сутки) или его препараты — Бифоформ[★] и др., Лактобактерин[★] вагинально (Ацилакт[★]) один раз в сутки в течение 7–8 дней. Таких курсов целесообразно провести 3 с интервалами между ними 10–12 дней. Данная терапия приводит к снижению частоты инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных в 8–10 раз по сравнению с детьми, родившимися от матерей с дисбиозом, которые не получали лечения во время беременности.

Методы, используемые при обследовании беременных групп высокого риска, различные: ультразвуковые исследования положения и предлежания плода с оценкой соответствия его размеров сроку гестации (сравнивают бипариетальный диаметр головы ребенка и окружность живота, длину бедренной кости), нормативным табличным величинам; определением «биофизического профиля плода» (оценивают в баллах при ультразвуковом исследовании количество околоплодных вод, двигательную активность и дыхательные движения плода, его мышечный тонус, нестрессовый тест), выявлением уже во II триместре беременности большинства грубых врожденных пороков развития, а также с определением локализации, толщины и структуры плаценты; биохимические и другие исследования сыворотки крови матери, включая α-фетопротеин, эстриол, хорионический гонадотропин; кроме того, при высоком риске на-

следственной патологии у плода (возраст матери старше 35–40 лет, наследственные болезни в семье и др.) после медико-генетического консультирования осуществляют амниоцентез, биопсию хориона и кордоцентез с дальнейшим проведением цитогенетических, биохимических исследований или ДНК-диагностики.

При лечении беременных важно избегать препаратов, которые могут неблагоприятно влиять на плод. Рентгенодиагностическое обследование беременных должно проводиться только по жизненным показаниям.

Комплексное обследование женщин с беременностью высокого риска в кабинетах антенатальной диагностики позволяет уточнить тактику ведения беременности и родов, в ряде случаев дает основание прервать беременность.

3.1. ГРУППЫ НОВОРОЖДЕННЫХ ВЫСОКОГО РИСКА

В нашей стране принято выделять пять групп здоровья: I — здоровые дети, не имеющие факторов риска возникновения той или иной патологии; II — дети с риском возникновения хронической патологии и склонные к повышенной заболеваемости, с наличием функциональных отклонений, часто болеющие и др.; III, IV и V — дети с хронической патологией в стадии компенсации, субкомпенсации и декомпенсации.

Понятно, что основная группа новорожденных попадает в группу II, ибо в настоящее время рожаящие женщины чаще нездоровы, лишь 25% беременных, поступающих в роддом, — здоровы.

Согласно методическим указаниям Минздрава России (1987) среди новорожденных II группы здоровья целесообразно выделить две подгруппы по степени риска.

IIА. Группа «риска» — дети с не развившейся после рождения явной клинической картиной заболевания, но имеющие неблагоприятные факторы в биологическом, генеалогическом или социальном анамнезе:

- а) в пренатальном — профессиональные вредности, вредные привычки и алкоголизм родителей; хронические экстрагенитальные заболевания матери, отягощенный акушерский анамнез, возраст матери на момент родов моложе 18 лет и старше 35 лет, патология настоящей беременности (угроза выкидыша, кровотечения, токсикозы, инфекции); нарушения режима и питания в период беременности;
- б) отклонения в интранатальном периоде — затяжные, быстрые, стремительные роды; раннее излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток; оперативные вмешательства, патология плаценты и пуповины; крупный плод; неправильное положение плода и др.;
- в) дети с отягощенным генеалогическим анамнезом, в родословной которых отмечены наследственные болезни или заболевания с определенной метаболической направленностью: аллергия, метаболические нефропатии, эндокринопатии, гастроэнтерологические заболевания, поражения сердечно-сосудистой, костной систем, нервные и психические болезни, онкологическая патология, иммунодефицитные состояния и т. д.

ПБ. Группа «высокого риска» — дети, перенесшие внутриутробно, во время родов или в первые дни жизни какое-либо заболевание (состояние) и имеющие после выписки из родильного дома различные отклонения в состоянии здоровья. Это недоношенные дети, незрелые, переношенные, с врожденной гипотрофией, от многоплодной беременности, с внутриутробным инфицированием, после тяжелой асфиксии, с постгипоксической энцефалопатией, родовой травмой, гемолитической болезнью новорожденных, перенесшие болезни легких, инфекции и другую патологию.

Особое внимание участковые врачи-педиатры должны обращать на выявление социальных факторов риска (неполные, многодетные семьи, неудовлетворительные материально-бытовые условия, злоупотребление алкоголем и др.), которые чаще всего сочетаются с различными биологическими факторами. Выделяют следующие группы направленного риска: врожденные пороки развития, поражение ЦНС и судорожный синдром, внезапная смерть, анемия, гипотрофия, паратрофия, частые острые заболевания и острая пневмония, пищевая и лекарственная аллергия, дисбактериоз, инфекция мочевыводящих путей, крупы, ацетонемическая рвота и аномалии конструкции, пороки развития тканей зуба и кариес, тяжелый инфекционный токсикоз, синдром увеличенной вилочковой железы.

После выписки ребенка из роддома и его осмотра участковый педиатр составляет план наблюдения за ребенком на первых месяцах жизни (объем обследований, консультации, осмотры, профилактические прививки, профилактика рахита, анемии, реабилитационные мероприятия, закаливание, массаж, физиотерапия, если необходимо, — медикаментозная терапия и др.). Наблюдение за детьми ПБ группы здоровья до 3 мес жизни необходимо проводить в домашних условиях.

3.2. ЗАДЕРЖКА ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА И РАЗВИТИЯ

Задержку внутриутробного развития диагностируют у детей, имеющих недостаточную массу при рождении по отношению к их гестационному возрасту, т. е. когда масса тела ниже 10% центиля при данном сроке беременности матери (табл. 3.16, см. табл. 8.1, рис. 3.2, 8.1), и/или морфологический индекс зрелости (табл. 3.17, 3.18), отстает на 2 нед и более от истинного гестационного возраста.

Таблица 3.16. Масса тела при рождении в зависимости от срока гестации (Робертон Н.К.Р., 1998)

Срок гестации, нед	Сглаженные центили, кг				
	3-й	10-й	50-й	90-й	97-й
Мальчики и девочки					
24	0,51	0,60	0,74	0,88	0,97
25	0,55	0,63	0,79	0,95	1,03
26	0,60	0,70	0,87	1,05	1,14

Окончание табл. 3.16

Срок гестации, нед	Сглаженные центили, кг				
	3-й	10-й	50-й	90-й	97-й
27	0,68	0,79	0,98	1,18	1,28
28	0,77	0,91	1,12	1,34	1,48
29	0,91	1,04	1,30	1,56	1,69
30	1,06	1,20	1,49	1,79	1,79
31	1,20	1,36	1,70	2,04	2,20
32	1,36	1,54	1,92	2,30	2,49
33	1,52	1,72	2,14	2,57	2,76
Мальчики					
34	1,69	1,91	2,38	2,86	3,08
35	1,85	2,10	2,61	3,13	3,37
36	2,01	2,28	2,83	3,38	3,64
37	2,17	2,45	3,03	3,61	3,88
38	2,31	2,60	3,20	3,81	4,09
39	2,45	2,75	3,35	3,96	4,25
40	2,58	2,87	3,47	4,07	4,36
41	2,70	2,97	3,55	4,13	4,40
42	2,70	2,98	3,55	4,12	4,39
Девочки					
34	1,67	1,87	2,33	2,80	3,00
35	1,81	2,03	2,53	3,04	3,26
36	1,96	2,20	2,73	3,26	3,50
37	2,12	2,36	2,91	3,46	3,71
38	2,26	2,51	3,07	3,63	3,89
39	2,38	2,65	3,21	3,78	4,05
40	2,49	2,76	3,33	3,90	4,16
41	2,59	2,86	3,42	3,97	4,24
42	2,60	2,87	3,43	3,98	4,25

Оптимально оценивать гестационный возраст ребенка по совокупности морфологических признаков (см. табл. 3.17) и оценке нейромышечной зрелости (рис. 3.1). Оценку проводят в первые сутки жизни. Поясним рис. 3.1 (оценка нейромышечной зрелости).































Признак	Оценка в баллах					
	0	1	2	3	4	5
Поза младенца						
Квадратное окно (запястье)						
Ответная реакция руки			 100–180°	 90–100°	 0°	
Подколенный угол		 60°				
Симптом «шарфа»						
Притягивание пятки к уху						

Рис. 3.1. Оценка нейромышечной зрелости новорожденного (по Дж. Болларду и др., 1979)

Таблица 3.17. Оценка гестационного возраста ребенка по совокупности морфологических критериев (Боллард Дж. и др., 1979)

Признак	Баллы					
	0	1	2	3	4	5
Кожа	Желатинозная красная, прозрачная	Гладкая, розовая, видимые вены	Поверхностное шелушение, и/или видно немного вен	Бороздчатость, бедная, редкие вены	Пергаментобразная, глубокие борозды, сосуды не видны	Зрелая, бородавчатая, складчатая
Лануго	Отсутствует	Обильное	Истончен	Безволосистые области	Большая часть безволосистая	—
Складки на стопе	Отсутствуют	Нечеткие красные полосы	Складки только на передней части стопы	Складки на 2/3 стопы	Складки на всей подошве стопы	—
Грудные железы	Едва ощутимы	Плоские, околососковый кружок отсутствует	Ткань выражена, околососковый кружок 1–2 мм	Приподнятый сосок, околососковый кружок 3–4 мм	Ткань молочной железы полностью выражена, околососковый кружок 5–10 мм	—

Окончание табл. 3.17

При- знак	Баллы					
	0	1	2	3	4	5
Ухо	Ушная раковина плоская, остается согнутой после сгибания	Ушная раковина слегка загнута, мягкая, медленно распрямляется после сгибания	Хорошо изогнутая ушная раковина мягкая, легко распрямляется после перегиба	Плотная и сформированная с немедленным расправлением после перегиба	Плотный хрящ, ухо твердое	—
Гениталии (мужские)	Мошонка пустая, нет морщин	—	Яички опускаются, мошонка имеет складки	Яички опущены, мошонка хорошо складчатая	Яички «подвешены», глубокая складчатость мошонки	—
Гениталии (женские)	Клитор и малые половые губы выступают	—	Большие и малые половые губы примерно равны	Большие половые губы покрывают малые	Клитор и малые половые губы полностью закрыты большими	—

Примечания. 1. Если один из критериев может оцениваться двумя показателями, то учитывается наибольший. 2. После 32-й недели у мальчиков яички находятся в мошонке, а у девочек большие половые губы либо имеют одинаковый размер с малыми, либо больше их.

Таблица 3.18. Гестационный возраст в зависимости от суммарной оценки морфологической и нейромышечной зрелости

Сумма баллов (табл. 3.15 + рис. 3.1)	Гестационный возраст, нед	Сумма баллов (табл. 3.15 + рис. 3.1)	Гестационный возраст, нед
5	26	30	36
10	28	35	38
15	30	40	40
20	32	45	42
25	34	50	44

Поza младенца. Наблюдение проводят, когда ребенок находится в состоянии покоя и лежит на спине.

Квадратное окно (запястье). Врач сгибает кисть новорожденного по направлению к предплечью, зажав ее между своими большим и указательным пальцами. Следует добиться максимального сгибания, после чего измерить угол меж-

ду внутренней поверхностью предплечья и возвышением большого пальца, не вращая запястье.

Ответная реакция руки. Врач сгибает руки ребенка, лежащего на спине, в локтевом суставе и в таком положении фиксирует их 5 с, после чего отпускает руки ребенка.

Подколенный угол. У ребенка, лежащего на спине, таз которого прижат к поверхности стола, врач при помощи указательного пальца левой руки держит бедро в коленно-грудном положении, при этом большой палец врача поддерживает колено новорожденного. Затем нога ребенка разгибается путем легкого надавливания указательным пальцем правой руки врача на заднюю поверхность голеностопного сустава новорожденного, после чего проводится измерение подколенного угла.

Симптом «шарфа». Врач, взяв кисть руки новорожденного, лежащего на спине, пытается завести ее как можно дальше за шею над противоположным плечом. Оценка 0 баллов: локоть достигает противоположной подмышечной линии; 1 балл — локоть находится между средней линией тела и противоположной подмышечной линией; 2 балла — локоть достигает средней линии тела; 3 балла — локоть все же не доходит до средней линии тела; 4 балла — локоть не доходит даже до соска соответствующей стороны тела.

Согласно рекомендациям ВОЗ с 1961 г. дети, родившиеся с массой тела менее 2500 г, обозначаются как «низкая масса при рождении». Если судить о ЗВУР лишь по дефициту массы тела по сроку гестации, то в Санкт-Петербурге таких детей рождается примерно 6–7%.

Среди детей с малой массой при рождении выделяют три группы:

- 1) недоношенные с массой тела, соответствующей их гестационному возрасту;
- 2) недоношенные с массой тела меньшей, чем долженствующая по сроку беременности;
- 3) доношенные (родившиеся после окончания 37-й недели беременности) или переносные (родившиеся на 42-й неделе беременности и позже), имеющие массу тела ниже 10% центиля для данного гестационного возраста.

Скорость внутриутробного роста младенцев 1-й группы была нормальной, тогда как 2-й и 3-й групп — замедленной, т. е. у них была ЗВУР. Согласно данным Г.М. Дементьевой (2007) ЗВУР встречается в 3 раза чаще у недоношенных детей (по ее данным при сроке гестации 28–30 нед частота ЗВУР составляет 13,1%), чем у доношенных и переносных, доминирует гипотрофический (асимметричный) вариант ЗВУР (у 2/3 детей со ЗВУР).

Перинатальная смертность в группе детей со ЗВУР в 3–5 раз превышает среднюю региональную.

Этиология. Выделяют четыре группы факторов риска, которые могут привести к ЗВУР.

1. *Материнские:* очень низкая масса тела и дистрофия до и в момент наступления беременности, возраст старше 40 лет, дефекты питания во время беременности (резкий дефицит белков и витаминов, цинка, селена и других

Врожденные пороки развития — у 10% детей со ЗВУР выявляют врожденные пороки развития или более пяти стигм дисэмбриогенеза (*диспластический вариант ЗВУР*).

Причиной ЗВУР нередко являются многоплодие, врожденные инфекции.

Патогенез. Многообразие причин обуславливает и гетерогенность патогенеза ЗВУР у разных детей. ЗВУР может возникать на разных сроках внутриутробной жизни. Установлено, что если у ребенка, родившегося в срок, имеется лишь малая масса при рождении, то фактор, замедлявший темп его внутриутробного развития, действовал в последние 2–3 мес беременности, но если же у него одновременно регистрируются дефицит массы и длины тела (ниже 10% центиля — рис. 3.2 и табл. 3.19), то неблагоприятные условия для плода действовали во II триместре беременности. Первый вариант ЗВУР называют гипотрофическим, второй — гипопластическим. Имеется определенная взаимосвязь между выраженностью патологических изменений у матери или в плаценте, продолжительностью их действия и степенью дефицита массы и длины тела ребенка при рождении. Наиболее частой причиной ЗВУР по гипотрофическому типу являются тяжелый гестоз второй половины беременности, синдром недостаточности плаценты, а по гипопластическому типу — наследственность, семейная маловесность при рождении, многоплодие, проживание в высокогорье, мать-подросток, негрубые дефициты питания без глубоких гиповитаминозов, ВУИ.

Важно подчеркнуть, что зачастую дети с гипотрофическим и гипопластическим вариантом ЗВУР нередко даже более зрелые, чем дети без ЗВУР аналогичного срока гестации: у них реже бывает синдром дыхательных расстройств, эпизоды апноэ, менее выражена транзиторная олигурия. В середине 1980-х гг.

Таблица 3.19. Роль генетических факторов и факторов окружающей среды в вариабельности массы тела при рождении (James D.K., Stephenson T.J., 1998)

Фактор	Частота, %
Генетические факторы	
Материнский генотип	20
Фетальный генотип	16
Пол плода	2
Общий генетический вклад	38
Факторы окружающей среды	
Общая окружающая среда матери	18
Окружающая среда во время беременности и питание	6
Возраст матери, паритетность родов	8
Неидентифицированные влияния окружающей среды	30
Общий вклад окружающей среды	62

даже возникли вопросы: не является ли рождение детей с массой, меньше должной для срока гестации, приспособительной реакцией к умеренным пищевым дефицитам у матери, патологии плаценты и всегда ли асимметричная ЗВУР является патологией, а рождение ребенка с массой тела, меньшей должной по сроку гестационного возраста, является ЗВУР?

В табл. 3.19 представлено влияние различных факторов на массу тела ребенка при рождении.

В то же время в литературе много публикаций, где вклад генетических факторов в вариабельность массы тела при рождении детей в развитых странах оценивается гораздо выше — до 80%.

Пищевые дефициты беременной, безусловно, могут оказывать влияние на темпы прироста массы тела плода, что доказано в многочисленных экспериментах на животных. Масса тела новорожденных во время блокады Ленинграда во время Великой Отечественной войны, когда беременные голодали, была на 400–600 г ниже, чем обычно (Антонов А.Н., 1947). Аналогичные данные получены и в Нидерландах.

Питание беременной существенно влияет на активность синтеза плодом инсулиноподобного фактора роста-1. Установлена связь между массой тела при рождении и уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 в крови ново-

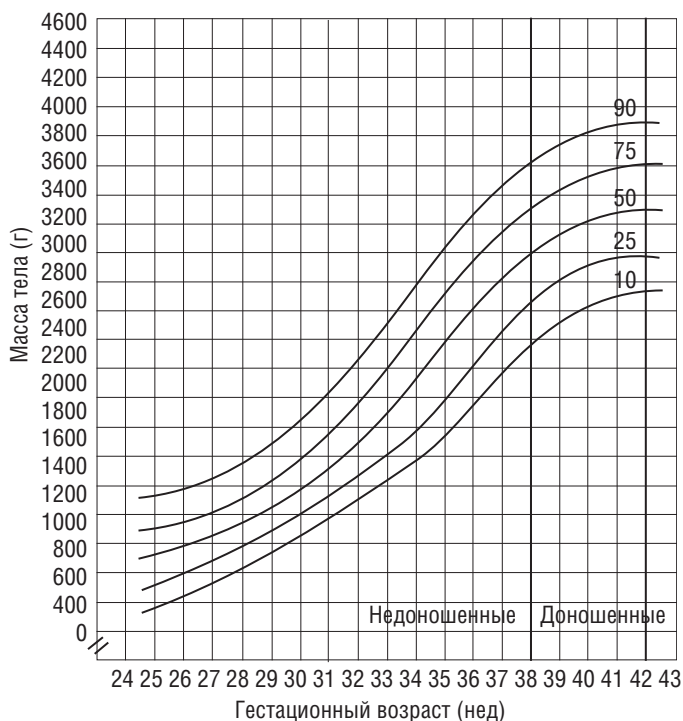


Рис. 3.2. Оценочные таблицы (центильные) физического развития новорожденных (по Л.О. Любченко и др., 1967)

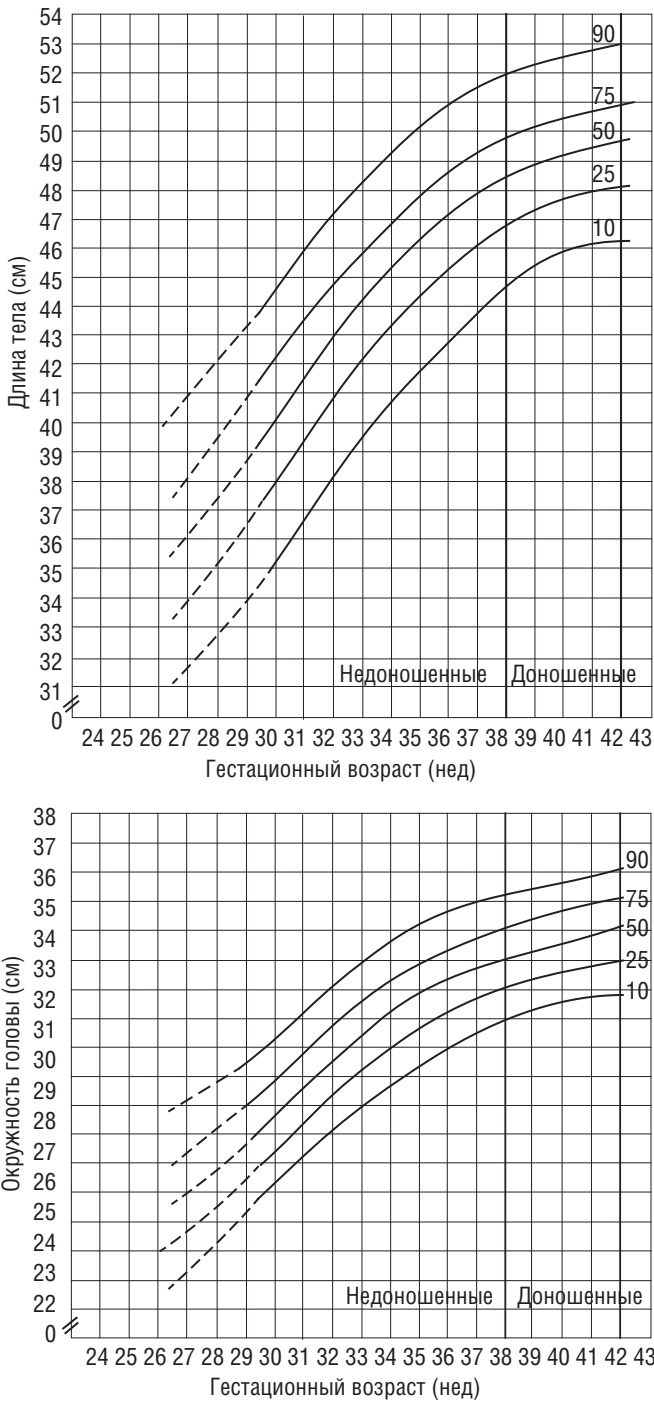


Рис. 3.2. Окончание. Оценочные таблицы (центильные) физического развития новорожденных (по Л.О. Любченко и др., 1967)

рожденного. Однако тщательный анализ, проведенный L.H. Lumeу (1998), показал, что в 1944–1945 гг. датские женщины, испытывавшие 50% энергетический пищевой дефицит лишь в первой половине беременности, родили детей с нормальной массой тела (но с увеличенной массой плаценты!). При пищевом дефиците лишь во второй половине беременности дети родились с пониженной массой тела (при уменьшении и массы плаценты!). Следует отметить, что у мужчин среднего возраста повышенное соотношение массы плаценты и массы тела при рождении — фактор высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты экспериментов на животных (овцах) показали, что пищевые дефициты на ранних сроках беременности приводят к повышенной экспрессии генов, регулирующих синтез глюкокортикоидов и ангиотензина, рецепторов к ангиотензину и глюкокортикоидам, повышению массы надпочечников и почек.

Согласно D.J.P. Barker (1998) ЗВУР — фактор высокого риска (в 10 раз) развития уже у взрослых синдрома X (сахарный диабет 2-го типа, гипертензия и гиперлипидемия) к 60–65 годам. В то же время, по данным табл. 3.19, вклад пищевого дефицита в вариабельность массы тела при рождении не превышает 6%.

Генетические факторы. L.V. Johnston и соавт. (2002), обсуждая вклад генетических факторов в вариации массы тела при рождении, приводят данные литературы о том, что если мутации гена глюкокиназы, ответственные за развитие сахарного диабета 2-го типа, имеются у матери, то масса тела плода обычно примерно на 600 г больше обычной, но при наличии ее и у плода масса его тела при рождении примерно на 500 г меньше обычной. Они же указывают на мозаицизм плацентарных генов как причину 20% случаев идиопатической ЗВУР, гомозиготное носительство мутации гена инсулиноподобного фактора роста-1 или потерю гена рецептора к этому фактору как причину чрезмерной гипопластической ЗВУР (примордиального нанизма).

ЗВУР может сопровождаться и извращением развития плода — формированием пороков развития, дизэмбриогенетических стигм, нарушением пропорций тела, телосложения. Этот вариант ЗВУР — диспластический — бывает у детей с хромосомными и геномными мутациями, генерализованными внутриутробными инфекциями, при профессиональных вредностях у матери, действии тератогенных факторов на плод (мать, страдающая алкоголизмом, наркоманией, токсикоманией, применение во время беременности антиметаболитов, антикоагулянтов — антагонистов витамина К, противосудорожных средств и др.). Среди хромосомных аномалий при ЗВУР по диспластическому типу наиболее часто обнаруживают трисомию по 13-й, 18-й или 21-й, 22-й парам аутосом, синдром Шерешевского–Тернера (45, X0), триплоидию (тройной набор хромосом), добавочные хромосомы X или Y, кольцевую 1-ю или 9-ю, 18-ю, 21-ю хромосомы, дополнительные фрагменты или отсутствие фрагментов 4-й и 5-й хромосом.

Социальные факторы, помимо перечисленного выше, могут приводить и к хроническому стрессу плода, сопровождающемуся дефицитом массы тела.

Например, у курящих матерей снижение плацентарного кровотока связывают и с повышенным образованием карбоксигемоглобина.

Классификация. При диагностике ЗВУР выделяют:

- 1) клинический вариант (гипотрофический, гипопластический, диспластический);
- 2) факторы риска (материнские, плацентарные, плодовые, сочетанные);
- 3) течение интранатального и неонатального периодов (без осложнений или с осложнениями и сопутствующими состояниями, указать какими).

При гипотрофическом варианте ЗВУР можно ставить также диагноз внутриутробной (пренатальной) гипотрофии (ПГ).

В англоязычной литературе вместо термина «гипотрофический вариант ЗВУР» используют понятие «асимметричная ЗВУР», а гипопластический и диспластический варианты объединяют понятием «симметричная ЗВУР». Предлагается обязательно оценивать соотношение окружностей головы и груди, ибо если они равны или окружность груди превышает окружность головы (у детей без ЗВУР окружность головы при рождении на 2–3 см превышает окружность груди), то необходимо искать болезни либо органов брюшной полости, либо головного мозга.

Типичными осложнениями раннего неонатального периода у детей со ЗВУР являются асфиксия при рождении и признаки внутриутробной хронической гипоксии, синдром аспирации мекония, персистирующая легочная гипертензия (синдром персистирующей фетальной циркуляции), склонность к гипотермии, полицитемия, гипогликемия, гипокальциемия, геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН), гипербилирубинемия, наслоение вторичных приобретенных инфекций. В то же время у детей со ЗВУР достоверно реже встречается синдром дыхательных расстройств (СДР) по сравнению с детьми без ЗВУР того же гестационного возраста. В позднем неонатальном периоде они также склонны к развитию анемии, повторным инфекциям, геморрагическим расстройствам, дисбактериозу с признаками мальабсорбции, метаболическим нарушениям, у них нередко выявляют признаки постгипоксической энцефалопатии.

Клиническая картина. Согласно мнению ведущего знатока ЗВУР в нашей стране Г.М. Дементьевой (2007) у 2/3 детей ЗВУР является самостоятельной патологией (по МКБ-10 код R05.1), примерно у трети — одним из синдромов врожденных инфекций, хромосомной патологии, множественных пороков развития и других заболеваний.

Гипотрофический вариант ЗВУР (асимметричная ЗВУР). Клиническая картина асимметричной ЗВУР различных степеней представлена в табл. 3.20. Обычно дети с ПГ склонны к большей потере первоначальной массы тела и более медленному ее восстановлению, длительно держащейся транзиторной желтухе новорожденных, медленному заживлению пупочной ранки после отпадения пуповинного остатка. Явления гормонального криза у детей с ПГ, как правило, отсутствуют. После периода гипервозбудимости у детей с ПГ может возникнуть симптомокомплекс энергетической недостаточности, выделенный

И.С. Цыбульской. В крови детей отмечаются низкие уровни глюкозы, кальция, магния. Нередко встречаются геморрагические явления, так как из-за низкой белково-синтетической функции печени развивается дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания крови.

Таблица 3.20. Клинико-диагностические признаки различных форм гипотрофического варианта асимметричной ЗВУР

Признак	Легкая степень	Средней тяжести	Тяжелая степень
Дефицит массы тела по отношению к длине тела	Более 1,5 сигм (ниже 10% центиля)	Более 2 сигм (ниже 5% центиля)	Более 3 сигм (ниже 1% центиля)
Трофические расстройства кожи	Отсутствует или снижена эластичность	Кожа сухая, бледная, шелушится, могут быть трещины	Морщинистая, сухая с пластинчатым шелушением, бледная, часто бывают трещины
Подкожный жировой слой	Везде истончен	Отсутствует на животе	Отсутствует везде
Тургор тканей	Не изменен и/или несколько снижен	Значительно снижен. Дряблые поперечные складки на конечностях	Складки кожи на ягодичах, лице, туловище, продольные складки на бедрах
Масса мышц	Не изменена	Уменьшена, особенно ягодич, бедер	
Голова	Окружность в пределах нормы, волосы не изменены, густые	Кажется большой, на 3 см и более превышает окружность груди, швы широкие, большой родничок впалый, края его податливые, мягкие	
Течение раннего неонатального периода	Либо без осложнений, либо с явлениями чрезмерного родового стресса, нетяжелыми обменными нарушениями, иногда признаки энергетической недостаточности	Обычно осложненное: асфиксия или симптомы хронической внутриутробной гипоксии, термоллабильность, часто признаки полицитемии, гипогликемии, гипокальциемии: гипербилирубинемия, иногда судороги, респираторные нарушения, отеки, геморрагический синдром, мышечная гипотония, гипорефлексия	Как правило, осложненное с доминированием признаков поражения мозга, сердечно-сосудистой системы, инфекции, анемия, позднее появление сосательного рефлекса, выраженная термоллабильность. Часто обменные нарушения, геморрагический синдром

Согласно данным Г.М. Дементьевой у 2/3 мертворожденных недоношенных имеется ЗВУР.

Поскольку действие на плод большинства повреждающих факторов способствует развитию гипоксии, у новорожденных со ЗВУР обнаруживают низкое напряжение кислорода в тканях, разной степени выраженности гипоксию, ацидоз. При нетяжелых ЗВУР по гипотрофическому варианту как проявление компенсаторных реакций плода на гипоксию у новорожденного при рождении возможно повышенное содержание эритроцитов и гемоглобина в крови (полицитемия), высокие уровни кортизола и соматотропного гормона, катехоламинов. Указанные компенсаторные реакции могут легко истощаться и уже при рождении или в первые дни жизни (особенно это типично для интранатальной или ранней неонатальной патологии) может быть надпочечниковая и энергетическая недостаточность. У детей со ЗВУР имеются особенности иммунитета, предрасполагающие к возникновению и тяжелому течению приобретенной инфекционной патологии.

Для плодов со ЗВУР даже нормальное течение родового акта может быть травматичным, и потому у них часто развиваются асфиксия, родовая травма головного и спинного мозга.

В связи с тем что формообразовательный период мозга продолжается всю беременность и первые 2 года жизни после рождения, нарушения функции ЦНС — одно из наиболее частых отклонений от нормы в неонатальном периоде у детей со ЗВУР. Тяжесть поражений мозга зависит и от варианта ЗВУР. При гипотрофическом варианте грубых дефектов мозга, как правило, не бывает, а типичный для таких детей в раннем неонатальном периоде синдром гипервозбудимости обусловлен централизацией кровотока, полицитемией, гиперкатехоламинемией в ответ на внутриутробную гипоксию, более выраженным и длительно держащимся метаболическим ацидозом. Такие дети имеют склонность к развитию ранних неонатальных гипокальциемий, гипербилирубинемий, гипомagneмий, гипонатриемий, гипогликемий, часто рождаются в асфиксии с аспирацией мекония, а отсюда у них часто развиваются «утечки воздуха» (пневмомедиастинум, пневмоторакс), нередки и проявления дефицита витамина К.

Расстройства дыхания у детей со ЗВУР бывают следствием гемодинамических нарушений, отека мозга, поражения головного и спинного мозга, инфекций (как внутриутробных, так и приобретенных постнатально). Приступы вторичной асфиксии нередко обусловлены аспирацией при склонности детей со ЗВУР к срыгиваниям, а также гипогликемией и другими обменными нарушениями.

Гипербилирубинемия в пределах 171–267 мкмоль/л уже может привести у детей со ЗВУР к билирубиновой энцефалопатии из-за гипоальбуминемии, ante- и интранатальных поражений мозга.

И все же у подавляющего большинства детей с асимметричной ЗВУР ante-натальных поражений мозга нет, масса головного мозга и структура соответствуют гестационному возрасту.

Гипопластический вариант (симметричная) ЗВУР. У детей относительно пропорциональное уменьшение всех параметров физического развития — ниже

10% центиля (см. рис. 3.2) — при соответствующем гестационном возрасте. Выглядят они пропорционально сложенными, но маленькими. Могут быть единичные стигмы дизэмбриогенеза (не более 3–4). Соотношение окружностей головы и груди не нарушено. Края швов и родничков могут быть мягкими, податливыми, швы не закрыты. Может отсутствовать точка окостенения в головке бедра. У некоторых детей дефицит массы более выражен, чем длина тела. В раннем неонатальном периоде они склонны к быстрому охлаждению, развитию полицитемического, гипогликемического, гипербилирубинемического синдромов, респираторным расстройствам, наслоению инфекции.

У детей с резким отставанием длины тела от положенной по сроку гестации или преимущественной микроцефалией вполне возможны и пороки развития (особенно тканевые дисплазии в мозге, почках, печени, легких), примордиальный нанизм и другая наследственная патология. Это же относится и к тяжелым вариантам гипотрофической ЗВУР. Однако при наличии врожденных пороков микроцефалии говорят уже о диспластическом варианте ЗВУР.

Диспластический вариант ЗВУР — обычно проявление наследственной патологии (хромосомные либо геномные аномалии) или генерализованных внутриутробных инфекций, тератогенных влияний. Типичными проявлениями ЗВУР этого варианта являются пороки развития, нарушения телосложения, дизэмбриогенетические стигмы (табл. 3.21). Клиническая картина существенно зависит от этиологии, но, как правило, типичны тяжелые неврологические расстройства, обменные нарушения, часто анемия, признаки инфекции. Таких детей должен обязательно осмотреть и обследовать врач-генетик.

Таблица 3.21. Основные дизэмбриогенетические стигмы (по Л.Т. Журба)

Локализация	Характер аномалии
Череп	Форма черепа микроцефалическая, гидроцефалическая, брахицефалическая, долихоцефалическая, асимметричная; низкий лоб, резко выраженные надбровные дуги, нависающая затылочная кость, уплощенный затылок, гипоплазия сосцевидных отростков
Лицо	Прямая линия скошенного лба и носа. Монголоидный или антимонголоидный разрез глаз. Гипо- и гипертелоризм. Седловидный нос, уплощенная спинка носа, искривленный нос. Асимметрия лица. Макрогнатия, микрогнатия, прогения, микрогения, раздвоенный подбородок, клиновидный подбородок
Глаза	Эпикант, индианская складка века, низкое стояние век, асимметрия глазных щелей, отсутствие слезного мясца (третье веко), дистихиаз (двойной рост ресниц), колобома, гетерохромия радужной оболочки, неправильная форма зрачков
Уши	Большие оттопыренные, малые деформированные, разновеликие, расположены на различном уровне, расположенные низко; аномалия развития завитка и противозавитка, приращение мочки ушей, добавочные козелки
Рот	Микростомия, макростомия, «рыбий рот», высокое узкое нёбо, высокое уплощенное нёбо, аркообразное нёбо, короткая уздечка языка, складчатый язык, раздвоенный язык

Окончание табл. 3.21

Локализация	Характер аномалии
Шея	Короткая, длинная, кривошея, с крыловидными складками, избыточными складками
Туловище	Длинное, короткое, грудь вдавленная, куриная, бочкообразная, асимметричная, большое расстояние между сосками, добавочные соски, агенезия мечевидного отростка, диастаз прямых мышц живота, низкое стояние пупка, грыжи
Кисти	Брахидактилия, арахидактилия, синдактилия, поперечная борозда ладони, сгибательная контрактура пальцев, короткий изогнутый V палец, искривление всех пальцев
Стопы	Брахидактилия, арахидактилия, синдактилия, сандалевидная щель, двузубец, трезубец, плоская стопа, нахождение пальцев друг на друга
Половые органы	Крипторхизм, фимоз, недоразвитие полового члена, недоразвитие половых губ, увеличение клитора
Кожа	Депигментированные и гиперпигментированные пятна, большие родимые пятна с оволосением, избыточное локальное оволосение, гемангиомы, участки аплазии кожи волосистой части головы

Примечание. Диагностическое значение имеет обнаружение у больного пяти и более стигм дизэмбриогенеза одновременно.

Основные хромосомные аномалии и врожденные пороки, симптомом которых является ЗВУР

Трисомия 21 (синдром Дауна) встречается с частотой 1 на 700–800 новорожденных; у детей, рожденных женщинами старше 45 лет, частота его возрастает — 5% и более. Типичной для синдрома Дауна является трисомия по 21-й хромосоме (47, +21), но у 3–5% детей с синдромом Дауна количество хромосом 46 и имеется транслокация одной из хромосом 21-й пары на другую акроцентрическую хромосому (чаще на 14-ю). Для новорожденных с синдромом Дауна характерны: уплощенный затылок, «третий родничок», брахицефалия, гипоплазия среднего лица, уплощенный нос, большой язык и малый рот, кожная складка на короткой и широкой шее, косой разрез глаз, эпикантус, крапинки на радужной оболочке (*пятна Брашфильда*), маленькие, отстающие от головы ушные раковины со скошенным верхним завитком, врожденный порок сердца (дефекты перегородок, тетрада Фалло, открытый артериальный проток), мышечная гипотония и «бедный» рефлекс Моро, короткие пальцы рук, поперечная складка на коротких и широких ладонях и стопах, сандалевидная щель между I и II пальцами стоп, гипоплазия средней фаланги V пальца рук (единственная складка на V пальце) или синдактилия IV–V пальцев, гиперразгибание больших суставов, крипторхизм, пороки развития желудочно-кишечного тракта (атрезия двенадцатиперстной кишки, кольцевидная поджелудочная железа). В дальнейшем на фоне холерического характера с доминированием чувства счастья, любовью к музыке выявляется разной степени выраженности отставание психического развития, у 5–10% — эпилепсия, отставания роста, плохой слух, частые инфекции из-за иммунодефицита,

повышенная частота лейкозов, гипотиреозидизма, а после 40 лет у всех развивается болезнь Альцгеймера. Возможна пренатальная диагностика синдрома Дауна как по характерным морфологическим признакам при УЗИ, так и по данным хромосомного исследования.

Трисомия 18 (синдром Эдвардса). Частота 1:5000–6000 новорожденных. Соотношение мальчиков и девочек — 3:1. Отмечаются ЗВУР, микроцефалия и плоский череп, выступающий затылок, мелкие черты лица, малый рот, узкое нёбо, маленькая нижняя челюсть, низко расположенные ушные раковины измененной формы с нарушенными завитками, короткая грудина, врожденный порок сердца (чаще дефекты межжелудочковой перегородки или клапанов, стеноз легочной артерии, коарктация аорты), подковообразная почка, паховая и пупочная грыжи, короткие деформированные пальцы рук (характерный симптом — I палец согнут, а II палец — над III, IV — над V), дерматоглифические нарушения, гипоплазия ногтей, дорсальная флексия большого пальца стопы и выступающая пятка при выпуклой стопе («стопа рокера»), нередко незаращение губы и нёба, широко расставленные соски, единственная пупочная артерия, трахеопищеводный свищ, крыловидная шея, гипотония, судороги. Во время беременности у матерей обнаруживают очень низкие уровни хорионического гонадотропина, эстрогенов в моче и α -фетопротеина в крови. Обычно больные умирают в первом полугодии жизни на фоне резкого отставания физического и нейropsychического развития, рецидивирующих апноэ, инфекций. Не более 10% детей доживают до года.

Трисомия 13 (синдром Патау). Частота 1:12 500–21 000 новорожденных. Только 2,5% зародышей с трисомией 13 выживает до рождения. Характерны: микроцефалия, микрофтальмия, колобома, незаращение губы и нёба, дефекты средней линии черепа, низко расположенные ушные раковины измененной формы, аплазия кожи волосистой части головы, голопрозэнцефалия, резко снижен слух, врожденные пороки сердца (дефекты перегородок и клапанов, дэкстрокардия), поликистозные почки, двурогая матка, крипторхизм, полидактилия, поперечная складка на ладони, нарушения дерматоглифики; повышенная частота: единственной пупочной артерии, сгибательной деформации пальцев, микрогнатии, розеткообразных стоп, пупочных и диафрагмальных грыж. Чаще дети умирают в периоде новорожденности, но если переживают этот период, у них отмечают грубые дефекты нервно-психического развития, глухоту и слепоту, судороги, капиллярные гемангиомы, частые инфекции. Не более 10% детей доживают до года.

Триплоидия. Частота зигот с триплоидным набором хромосом (69 хромосом) — около 1%, но обычно такие зародыши нежизнеспособны и беременность прерывается. Если беременность донашивается, у новорожденных отмечается диспластический вариант ЗВУР с дефицитом массы и роста. Характерны очень большая плацента с псевдокистозной дегенерацией, олигогидроамнион, гипоплазия легких, ЗВУР, большая голова и пороки мозга, микрофтальмия с колобомой, другие аномалии лица (расщелины губы и нёба, гипертелоризм, микрогнатия, малые уши и др.), пороки сердца и почек, у мальчиков — гипоспадия и крипторхизм. Характерные пороки — синдактилия II и III пальцев

кисти, синдактилия пальцев стопы. Большинство детей умирает в периоде новорожденности.

Синдром 45, X0 (синдром Шерешевского–Тернера). Частота 1:5000 новорожденных девочек, но считается, что при зачатии частота бóльшая, и 99% плодов с 45, X0 абортируются. Клинические признаки: короткое туловище, широко расставленные гипоплазированные и инвертированные соски, короткая шея с крыловидными складками сбоку, высокое нёбо, страбизм, лимфатический отек тыльной поверхности стоп (реже кистей), глубоко посаженные выпуклые гипопластичные ногти, нередко пигментные пятна кожи, коарктация или стеноз аорты, тугоухость, пороки мочевой системы, в дальнейшем отмечаются задержка роста, аменорея и стерильность, артериальная гипертензия. Подробности клинической картины и лечение — см. в учебнике «Детские болезни».

Три- и полиплоидии половых хромосом (47, XXV — синдром Клайнфельтера; 47, XXX; 47, XVV и др.) встречаются в сумме не менее чем 1:1000 мужчин или женщин. Считается, что при каждой добавочной хромосоме X средняя масса тела при рождении на 300 г меньше обычной для данного срока гестации. Врожденных пороков развития у новорожденного может не быть, хотя наиболее характерны аномалии скелета (наиболее частая — клинодактилия IV и V пальцев) и половых органов, в дальнейшем — задержка полового развития, нередко снижение интеллекта. Клиническая картина представлена в руководствах по генетике.

Синдром «кошачьего крика» (синдром Лежена, парциальная делеция, т. е. 5p-синдром) встречается с частотой 1:50 000 новорожденных и характеризуется диспластическим вариантом ЗВУР с микроцефалией и черепно-лицевым дисморфизмом (округлое лицо, микрогения, гипертелоризм, широкая переносица, монголоидный разрез глаз, эпикант), выраженной мышечной гипотонией и криком, напоминающим кошачий. Нередки врожденные пороки сердца (чаще ОАП), паховые грыжи. После первого года жизни крик, подобный кошачьему, исчезает, но наблюдается резкое отставание психомоторного и менее выраженное — физического развития.

Лиссэнцефалия и синдром Миллера–Дайкера обусловлены дистальной делецией 17p (17p-), характеризуются черепно-лицевым дисморфизмом и тяжелым нарушением миграции нейронных слоев, приводящим к резкой сглаженности или отсутствию извилин коры больших полушарий головного мозга. Черепно-лицевой дисморфизм при синдроме Миллера–Дайкера включает: плоский череп, гипоплазию среднего лица, короткий нос с носовыми ходами, как бы вывернутыми вперед, микрогнатию, выступающую ярко-красную припухлую верхнюю губу. Ввиду бедного сосания во внутриутробном периоде характерен полигидроамнион (многоводие) при рождении, асимметричная ЗВУР. Диагноз лиссэнцефалии ставят при нейросонографии, подтвержденной данными компьютерной томографии мозга, а хромосомный дефект — при флюоресцентной гибридизации *in situ*, ДНК-полимеразном исследовании. В дальнейшем у больных отмечается грубая задержка физического и психомоторного развития, судороги, спастические формы детского церебрального паралича (ДЦП).

Синдром Ди Георге и велокардиофациальный синдром обусловлены, хотя и не всегда, делециями в 22q регионе (22q-). Синдром Ди Георге в классическом варианте включает аплазию или гипоплазию вилочковой (тяжелое течение инфекций, лимфоидная гипоплазия, лимфоцитопения) и околощитовидной желез (гипокальциемия и судороги), врожденные пороки сердца (тетрада Фалло, транспозиция крупных сосудов, дефекты перегородок и др.) и дисморфичное лицо (расщелины нёба и губы, расщепленный язычок, микрогнатия, гипертелоризм, низко расположенные уши). Велокардиофациальный синдром характеризуется тем же черепно-лицевым дисморфизмом, но без аплазии или гипоплазии желез внутренней секреции, хотя у части больных и бывает гипокальциемия. Подробнее синдромы описаны в руководствах по генетике.

Синдром Вольфа—Хиршхорна (частота 1:50 000) обусловлен дистальной делецией короткого плеча 4-й хромосомы (4p-) и включает диспластическую ЗВУР, микроцефалию, расщелины губы и/или нёба, дефекты кожи черепа (гипертелоризм, высокое нёбо с выдающейся вперед верхней челюстью, клювовидный нос с широкой переносицей — описывают как «шлем древнего воина»), дефекты перегородок сердца, мышечную гипотонию и бедность движений, пороки почек, гипоспадию. Треть детей умирает на первом году жизни, а у выживших отмечаются глубокая задержка физического и нервно-психического развития, судороги.

Синдром Виллиамса встречается с частотой 1:20 000—50 000 новорожденных и обусловлен микроделецией гена эластина, расположенного на 7-й хромосоме. Характерными чертами синдрома являются: диспластическая ЗВУР с черепно-лицевым дисморфизмом (умеренная микроцефалия, западающая переносица со смотрящими вперед носовыми ходами, длинный фильтр, тонкие губы, большой открытый рот, звездообразная или кружевоподобная радужка), пороки сердца (надклапанный аортальный стеноз, стеноз легочной артерии и др.), пупочная или паховая грыжа, в ряде случаев — гиперкальциемия. На первом году жизни у таких детей типичны расстройства питания и задержка психомоторного развития, а в дальнейшем — трудности обучения, низкий голос, напоминающий лошадиное ржанье, гипертензия, страбизм, ограничения подвижности суставов.

Синдром Меккеля (частота в разных странах мира варьирует от 1:3000 до 1:50 000 новорожденных). Ген картирован на 17-й хромосоме (17q21—17q24). Типичны затылочная мозговая грыжа, полидактилия и поликистозные почки, нередко бывают также гидроцефалия, расщелины губы и нёба, прямая гипербилирубинемия, фиброз печени с пролиферацией эпителия желчных путей, мочеполовые аномалии.

CHARGE-синдром (ассоциация) — сочетание одно- или двусторонней колобомы (coloboma), пороков сердца (heart disease) (чаще тетрада Фалло), атрезии хоан (atresia choane), задержки физического и психомоторного развития (retarded growth and mention) и/или аномалии ЦНС, аномалии половых органов (genital abnormalities), ушных раковин и/или глухоты (ear abnormalities (deafness)). Этиология, частота и характер наследования не ясны. CHARGE-синдром может быть при трисомиях 13 и 18 и 4p- (синдром Вольфа—Хиршхорна).

VATER-синдром (ассоциация) — аббревиатура, составленная из первых букв английских названий врожденных пороков развития: V (vertebral defect — *дефекты позвоночника*, vascular defect — *порок сердца*, единичная *пупочная артерия*), A (anal atresia — *отсутствие ануса*), T (tracheoesophageal fistula — *трахеопищеводный свищ*), E (esophageal atresia — *атрезия пищевода*), R (radial and renal abnormalities — *аномалии лучевой кости и почек*). Некоторые исследователи вводят в число основных признаков синдрома и пороки сердца (С), конечностей (L), поэтому название может меняться: вместо VACTERL-синдром — VACTERL-синдром. Частота 1:25 000 новорожденных, но за счет синдрома с неполными проявлениями может доходить до 1:5000. Этиология, патогенез и характер наследования не ясны. Описана связь у некоторых детей с приемом матерью во время беременности прогестинов. Частота же аномалий нервной трубки, позвоночника, анэнцефалии в разных странах колеблется от 1:1000 до 1: 6000 новорожденных, и у большей части этих детей есть ЗВУР.

Различные другие синдромы, при которых отмечена ЗВУР, в том числе примордиальный нанизм, хондродистрофия, несовершенный остеогенез, синдромы частичных трисомий или моносомий в данном пособии не описаны: о части из них можно прочесть в учебнике «Детские болезни», о других — в руководствах по наследственной патологии, тератологии.

Во многих перинатальных центрах есть компьютерные регистры наследственных и тератологических синдромов, в которых можно легко отыскать болезни и синдромы, при которых имеются отмеченные у конкретного ребенка симптомы и их сочетания.

Осложнения течения неонатального периода

Полицитемический синдром (код по МКБ-10 — 361.1) в первые дни жизни наблюдается у 10–15% детей с малой массой при рождении. При этом венозный показатель гематокрита — 0,65 и более, а уровень гемоглобина — 220 г/л и выше. Основной причиной повышенного количества эритроцитов является активация эритропоэза под влиянием внутриутробной гипоксии. При этом обычно ОЦК — нормальный (нормоволемическая полицитемия). В отличие от нормоволемической полицитемии, при гиперволемической полицитемии (повышены и показатель гематокрита, и ОЦК) причиной являются фето-фетальные, материнско-фетальные и плацентарные трансфузии.

Наиболее частые симптомы неонатальной полицитемии — *плетора* (преимущественно периферический вишневый цианоз); *изменения со стороны центральной нервной системы* (угнетение, гипотензия, слабое сосание или повышенная возбудимость, тремор, судороги, апноэ; возможны — ВЖК, центральный венозный тромбоз, множественные инфаркты мозга); *проявления сердечной недостаточности* (тахикардия, приглушение тонов сердца, расширение границ относительной сердечной тупости, признаки застойной сердечной недостаточности — увеличение размеров печени, отеки и др.); *респираторные расстройства* (одышка, «хрюкающее» дыхание, западение межреберных промежутков вследствие снижения эластичности легких при полицитемии, персистирующей легочной гипертензии); *энтеральные расстройства* (вялое сосание, вздутие живота, рвота, спонтанная перфорация кишки, некротический энте-

роколит); *мочеполовые нарушения* (олигурия, гематурия, протеинурия, тромбоз почечных вен, острая почечная недостаточность, приапизм, инфаркт яичка); *непрямая гипербилирубинемия* (следствие повышенного распада эритроцитов), *тромбоцитопения, тромбозы*.

Судороги у детей с полицитемией могут быть обусловлены и гипокальциемией, гипомагниемией и гипогликемией.

Гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, персистирующая легочная гипертензия — см. главы 9, 12, 19.

Диагностика и дифференциальная диагностика. В акушерской практике при оценке срока беременности принимают во внимание дату последней менструации, ощущение женщиной первых шевелений плода — примерно к 18-й неделе первой беременности (к 16-й неделе — при последующих беременностях), сердцебиения плода (можно выслушать между 19-й и 20-й неделями беременности, определить при помощи доплеровской аппаратуры — к 12-й неделе), достижение дном матки пупка к 20-й неделе и т. д. Особое значение придают ультрасонографическим данным, доплеровскому изучению маточно-плацентарного кровотока.

Масса тела не может быть точным критерием гестационного возраста (ГВ), так как приблизительно 1/3 детей с массой тела при рождении менее 2500 г являются доношенными, имеющими ЗВУР.

Из многочисленных методов определения ГВ после рождения наиболее распространен морфологический (см. табл. 3.19). Оценка ГВ по сумме баллов, отражающих состояние морфологической зрелости, дана в табл. 3.20. Для выявления истощения (гипотрофии) высчитывают массо-ростовой индекс (в зарубежной литературе его называют индексом Пондерала): массу тела в граммах делят на длину тела в сантиметрах. В норме у доношенных детей он равен 60–70.

Обследование детей со ЗВУР в неонатальном периоде направлено на выявление:

- 1) заболеваний, симптомом которых может быть ЗВУР;
- 2) наиболее типичных осложнений.

В связи с этим необходимо: уже через 1 ч после рождения произвести клинический анализ крови, определить кислотно-основное состояние, гематокритное число, уровень глюкозы в крови, а в дальнейшем — билирубина и его фракций, уровень общего белка и белковых фракций, мочевины, калия, натрия, кальция, магния в сыворотке крови; провести клинический анализ мочи; осуществить скрининг на наиболее распространенные наследственные аномалии обмена веществ, эхоэнцефалографию. В родильном доме ребенка должны осмотреть окулист, невропатолог, ортопед.

Оптимально определение КОС, уровня глюкозы в крови, гематокритного числа в первый день жизни проводить не менее 4 раз (в сутки). Анализ на билирубин необходим всем детям с желтухой. Важно помнить, что у детей со ЗВУР, так же как и у недоношенных, из-за малых запасов подкожной жировой клетчатки выраженность иктеричности кожи не всегда напрямую коррелирует со степенью гипербилирубинемии. План обследования при подозрении на внутриутробные инфекции — см. главу 15.

Лечение. *Лечение плода со ЗВУР начинается с определения ее причины.* Если у женщины выявлены дефициты питания, гиповитаминозы, то их надо ликвидировать или корригировать. При маточно-плацентарной недостаточности полезны абдоминальная декомпрессия, кислородотерапия (нередко при этом отмечают быстрое улучшение роста плода), курс пирацетама. Подробнее об этом сказано в учебниках по акушерству.

Новорожденного, учитывая склонность к быстрому охлаждению, необходимо сразу же после рождения и в дальнейшем осматривать под лучистым источником тепла. Далее детей помещают в кувез либо в грелку-кровать. Объем и характер врачебной помощи при рождении определяются наличием или отсутствием первичной асфиксии.

Кормление. При удовлетворительном состоянии и наличии сосательного рефлекса, отсутствии выраженных неврологических изменений и срыгивания ребенка начинают кормить грудью в течение получаса после рождения. Необходимое количество молока в разные дни жизни определяют по тем же принципам, что и у недоношенных детей. При невозможности начать энтеральное питание необходима инфузионная терапия 5–10% раствором глюкозы, которую начинают во второй половине первого часа жизни (помнить о высокой частоте гипогликемий!). Срок прикладывания к груди зависит от массы тела ребенка при рождении, его состояния, сопутствующих заболеваний и осложнений.

Медикаментозная терапия. Всем детям со ЗВУР сразу после рождения парентерально вводят 1–2 мг витамина К.

Характер и объем терапии зависят от течения родового акта, наличия осложнений, сопутствующих заболеваний.

Например, при гипогликемии внутривенно вливают 20% раствор Глюкозы* по 2–4 мл/кг (скорость 1 мл/мин), далее — 10% раствор Глюкозы* по 2–4 мл/кг (скорость 1 мл/мин), а затем — 10% раствор Глюкозы* — 80 мл/кг в сутки. При гипомагниемии внутримышечно вводят 25% раствор магния сульфата — в первые сутки по 0,4 мл/кг каждые 6–12 ч, а далее по показаниям, но не реже 1 раза в сутки по 0,2 мл/кг. При гипокальциемии внутривенно вводят 2 мл/кг 10% раствора кальция глюконата. Подробнее о лечении метаболических расстройств — см. главу 9.

При симптоматической полицитемии и венозном гематокрите более 0,7 делают кровопускание (10 мл/кг при массе тела менее 4 кг и 15 мл/кг — при большей массе тела) и вводят такое же количество изотонического раствора натрия хлорида.

При геморрагическом синдроме переливают свежезамороженную плазму — 10–15 мл/кг.

При недостаточных прибавках массы тела необходимо сделать копрограмму и по результатам ее решить, необходима ли заместительная терапия ферментами (Креон*, панкреатин и др.).

Всех детей первой недели жизни с гипопластическими, диспластическими и гипотрофическим II–III степени вариантами ЗВУР, особенно при осложненном течении родов, из родильного дома направляют в отделения патологии

новорожденных детских больниц, где им проводят курсы терапии, направленной на улучшение трофики мозга, коррекцию других нарушений, имеющих у ребенка. Вакцинацию VCG и гепатита проводят при достижении массы тела 2000 г и отсутствии противопоказаний к ней.

Прогноз зависит от варианта и степени тяжести ЗВУР. В целом перинатальная заболеваемость и смертность у детей со ЗВУР существенно выше, чем у детей, ее не имеющих.

При гипотрофическом и гипопластическом варианте дети, не имевшие тяжелых осложнений в интра- и неонатальном периодах, как правило, догоняют своих сверстников (соответствующих гестационному возрасту при рождении, не имевших ЗВУР) по физическому развитию к 6 мес жизни, реже во втором полугодии. Психомоторное развитие их может отставать по темпу. Инфекционная заболеваемость не превышает заболеваемости сверстников без ЗВУР. При II степени ЗВУР большинство детей догоняет по физическому развитию сверстников к году, у части из них имеется повышенная инфекционная заболеваемость и отставание психомоторного развития по темпу в первые 2 года жизни. Рано развиваются железодефицитная анемия, рахит, а в дальнейшем наблюдаются признаки легкой мозговой дисфункции (невропатические расстройства, инфантилизм психики, невротические реакции и др.). У детей с III степенью ЗВУР, а также с диспластическим ее вариантом прогноз всегда должен быть осторожным. Отставание физического и психомоторного развития у них может быть более длительным (до 3–4 лет и более), у 10–15% в дальнейшем развиваются признаки органического поражения ЦНС (детский церебральный паралич, эпилепсия, прогрессирующая гидроцефалия, отставание психомоторного развития и др.). При III степени ЗВУР очень высока инфекционная заболеваемость уже в неонатальном периоде, каждый 3–4-й такой ребенок переносит сепсис.

Отдаленные последствия ЗВУР. Отдаленные последствия ЗВУР стали активно изучаться в конце прошлого века. Показано, что у таких детей гораздо чаще, чем в популяции, отмечается низкий коэффициент интеллектуальности (IQ) в школьном возрасте, неврологические расстройства. В конце 1980-х — начале 1990-х гг. появились работы, в которых доказана связь ЗВУР с развитием в дальнейшем, уже у взрослых, гипертонической болезни, ишемической болезни (как сердца, так и мозга), сахарного диабета (риск повышен в 3–4 раза по сравнению с теми, кто родился с нормальной массой тела). Генез этой связи не установлен, но гипертоническую болезнь связывают с усиленным синтезом в перинатальном периоде ангиотензина II (ангиотрофический фактор для гладкой мускулатуры сосудов, фактор роста сосудов во внутриутробном периоде) при хронической внутриутробной гипоксии.

A. Lucas (1991) сформулировал гипотезу: «Фетальное программирование — физиологическое регулирование (усилением или угнетением) функций в критическом периоде развития плода, которое имеет отдаленные последствия для организма».

В 1998 г. в Лондоне вышло 2-е издание книги D.J.P. Barker «Матери, дети и болезни в более позднем возрасте», где приведены данные о таких отдаленных

последствиях асимметричной ЗВУР, как хронические дегенеративные заболевания, атеросклероз, ишемическая болезнь и другие хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, инсульты головного мозга), повышенный риск смерти в молодом и среднем возрасте. В то же время данные Баркера не всегда находят подтверждение в работах других авторов. В частности, Par Søren и соавт. (2003), изучая катамнез 549 детей, родившихся в блокадном Ленинграде, не нашли у них повышенной частоты гипертонической болезни и ишемической болезни. По мнению ряда авторов, к этим осложнениям приводит гипопластический вариант (симметричная) ЗВУР. Более того, может быть, ЗВУР — не причина, а маркер того генотипа или тех неблагоприятных условий антенатального периода, которые и являются причиной перечисленных Баркером болезней взрослых.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Охарактеризуйте термин «критический период развития» и назовите пренатальные критические периоды развития.
2. Назовите реальные пути профилактики врожденных пороков развития.
3. Каковы последствия алкогольной эмбриофетопатии, табачного синдрома плода?
4. Опишите основные проблемы новорожденных матерей с сахарным диабетом.
5. Чем опасна для ребенка нерациональная лекарственная терапия матери?
6. Охарактеризуйте абстинентный синдром.
7. Каковы ближайшие и отдаленные последствия рождения ребенка с задержкой внутриутробного развития?

микроэлементов), короткий срок (менее 2 лет между беременностями), многоплодие, антифосфолипидный синдром (АФС), гипертоническая болезнь и заболевания сердечно-сосудистой системы с сердечной недостаточностью, хронические заболевания почек и легких, гемоглобинопатии, сахарный диабет 1-го типа с сосудистыми осложнениями, ожирение, болезни соединительной ткани, длительный бесплодный период, выкидыши, рождение предыдущих детей в семье с низкой массой, гестозы, вредные привычки матери — курение, алкоголизм, наркомания, инфекции, приведшие к внутриутробному инфицированию плода, прием некоторых медикаментов (например, антимагнетитов, β -блокаторов, Дифенина[†], оральных антикоагулянтов и др.).

2. *Плацентарные*: недостаточная масса и поверхность плаценты (менее 8% массы тела новорожденного), ее структурные аномалии (инфаркты, кальциноз, фиброз, гемангиома, единственная артерия пуповины, тромбозы сосудов, плацентит и др.) и частичная отслойка (все вышеперечисленные факторы могут быть следствием АФС), а также аномалии прикрепления (низкое расположение плаценты, предлежание и др.) и опухоли, пороки развития плаценты, как первичные, так и вторичные по отношению к материнской патологии.

3. *Социально-биологические*: низкий социально-экономический и образовательный уровень матери (часто сопровождается «нездоровым стилем жизни» — курение, употребление спиртных напитков, нерациональное питание, а отсюда частые хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, частые инфекции, работа в неблагоприятных условиях, неуравновешенность, «нежелательность» ребенка и др.), подростковый возраст, проживание в высокогорной местности, профессиональные вредности у матери (работа в горячем цехе, вибрация, проникающая радиация, химические факторы и др.).

4. *Наследственные — материнский и плодовые генотипы, вероятнее всего, имеют решающее значение в генезе ЗВУР*. Трисомии хромосом 13, 18 практически всегда сопровождаются диспластической ЗВУР. Родительские изодисомии (наличие в геноме ребенка двух аллельных хромосом одного из родителей, чаще хромосом 7, 8, 16) могут проявляться симметричной ЗВУР. Полагают, что *синдром Сильвера—Русселя* (симметричная ЗВУР, «треугольное» лицо, клинодактилия) обусловлен материнской изодисомией 7-й и 8-й хромосом, отсутствием отцовских изодихромосом. Дупликация длинного плеча 3-й хромосомы выявлена у некоторых больных с *синдромом Корнелии де-Ланге* (диспластическая ЗВУР с микроцефалией, микромелией, гипертрихозом). Установлено, что *синдром Секеля* (диспластическая ЗВУР с микроцефалией, клювовидным носом, аномалиями скелета) обусловлен нестабильностью и ломкостью аутосом (наследование — аутосомно-рецессивное).

У 40% детей выявить причину ЗВУР не удастся (идиопатическая ЗВУР), при этом у половины из них в родословной (чаще по линии матери) есть и другие члены семьи с низкой массой при рождении — генетически «маленький» ребенок.