

Министерство Здравоохранения РСФСР  
Свердловский Государственный ордена Трудового Красного Знамени  
медицинский институт

На правах рукописи

АЛЕКСЕЕВА ИРИНА НИКОЛАЕВНА

ОСОБЕННОСТИ ПОСТНАТАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ  
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА КОРТИКОСТЕРОИДОВ

14.00.09 - Педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Свердловск  
1979

Работа выполнена в Свердловском ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательском институте Охраны Материнства и Младенчества Мандрова РСФСР.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор Р.Е. ЛЕЕНСОН

Кандидат медицинских наук Е.И. ИВАНЕНКО.

Будущее учреждение - Пермский Государственный медицинский институт.

Защита состоится 30 сентября 1989 г. в 15 час.      мин.

на заседании специализированного Ученого Совета шифр № Д0841001 Свердловского Государственного ордена Трудового Красного Знамени медицинского института.

Адрес: СГМИ, ул.Релина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и обоснование проведенной работы. В области перинатологии одной из основных проблем является изучение механизмов приспособления новорожденного к новым условиям существования. Особенно это касается недоношенных детей, поскольку преждевременное рождение несет в себе ряд дополнительных моментов, связанных с незрелостью организма, что несомненно отягощает процесс адаптации к условиям внеутробной жизни.

*P. Jagini, P. Menichetti, 1976* / нашли, что недоношенность явилась причиной смерти у новорожденных в возрасте до 7 дней в 61,62%, а в возрасте 2-4 недель в 48,22% случаев. По данным О.Г. Фроловой /1973/ перинатальная смертность новорожденных весом до 2500,0 включительно в 10 раз, а ранняя неонатальная - в 20 раз выше, чем у доношенных.

Одним из факторов, препятствующих дальнейшему снижению высокой смертности данного контингента является недостаточная изученность функционального состояния и взаимосвязи отдельных систем и органов, в том числе регуляторных механизмов, обеспечивающих адаптацию к внеутробному существованию. Это, в свою очередь, обуславливает эмпиричность в подходе к организации режимов выхаживания различных групп недоношенных детей.

После рождения недоношенный ребенок встречается с теми же факторами внешней среды, к изменению которых организм приспосабливается всю жизнь: изменение концентрации кислорода в крови и тканях, температурные колебания, физическая работа, физические раздражители, инфекции и т.д. Им осваивается новый способ получения питательных веществ и кислорода.

Недоношенный ребенок несет в себе полную генетическую информацию. По-видимому, при ее полноценности все катастрофы беременности, кончающиеся преждевременным рождением, происходят из-за неспособности материнского организма на каком-то этапе удовлетворить потребности плода. В такой ситуации плод должен максимально реализовать свои регуляторные способности. Следовательно, прежде чем ребенок родится, его приспособительные возможности могут претерпеть существенные изменения вплоть до истощения, поскольку они будут направлены на сохранение собственного гомеостаза в непрерывно ухудшающихся внутриутробных условиях.

В связи с тем, что рождение плода происходит на разных стадиях его развития, надо ожидать, что его приспособление будет зависеть от степени зрелости функциональных систем, за счет которых осуществляется "аварийная адаптация" /терминология Ф.З.Мерсона, 1973/.

В формировании синдрома адаптации непосредственное участие принимают гипофиз и надпочечники *(H. Selye, 1960)*. Считается доказанным участие кортикостероидов в регуляции процессов жизнедеятельности организма на всех уровнях. Поэтому вполне оправдан интерес к изучению функции коры надпочечников у недоношенных новорожденных детей. *(J. T. Salmi et al., 1957; S. Cranny, S. Cranny, 1958, 1960; D. Aarsoy, 1965; A. Holanova et al., 1965; П.П.Митрофанова, 1966; Т.М.Гашкова и соавт., 1966; В.А.Таболин и соавт., 1966; Ю.Е.Вельтишев, 1967; В.П.Лебедев, 1967; В.А.Таболин и соавт., 1968; И.А.Бадалов, 1968; И.А.Иванова, 1968; Л.В.Галицька, 1968; Е.И.Виноградова, 1968; Б.П.Василева, И.Ст.Йорданов, 1969; Л.Е.Пробатова, Т.М.Гашкова, 1969, 1972; В.П.Гераськина с соавт., 1970; В.П.Гераськина, 1970; Е.Ч.Новикова,*

И.А.Тагиев, 1976 и др./.

Работы названных авторов способствовали тому, что к настоящему времени накоплено достаточно сведений, касающихся состояния стероидного обмена у различных групп недоношенных новорожденных. Однако, как правило, полученные данные интерпретировались исследователями только в плане оценки функционального состояния гипоталамико-адреналовой системы при отдельных видах патологии без попытки дифференцировать ее возможности к обеспечению жизнеспособности плода и новорожденного. В то же время именно такой подход дает в руки клиницистам новые возможности для совершенствования режимов выхаживания и лечебного процесса у наиболее ранних групп новорожденных.

Цель работы и основная задача исследования. Наша работа является частью комплексных исследований, проводимых в Свердловском научно-исследовательском институте Охраны Материнства и Младенчества по проблеме "Особенности адаптации функциональных систем недоношенного ребенка при различной перинатальной патологии и под влиянием терапевтических воздействий".

Цель ее - изучение особенностей адаптации к постнатальному существованию у различных групп недоношенных детей на основе данных исследования обмена адаптивных стероидов.

В работе поставлена задача изучить особенности кортикостероидного обмена у недоношенных новорожденных детей, во-первых, различной степени зрелости при рождении и, во-вторых, у недоношенных с различными видами неонатальной патологии. Для этого были использованы следующие тесты: а/ определение суточной экскреции с мочой  $C_{21}$ -стероидов; б/ содержание  $11$ -оксикортикостероидов в плаз-

не кровной крови; в/ функциональная нагрузка с экзогенным кортикотропином.

Научная новизна. На основании анализа особенностей кортикостероидного обмена у различных групп недоношенных детей нами впервые отмечена неоднородность процесса постнатальной адаптации, связывая от индивидуальной цикличности приспособительных реакций у них.

В зависимости от длительности цикла / волны адаптации /, мы выделяем три основных типа адаптации: 1. Быстрым напряженный, с волной адаптации продолжительностью в две недели; 2. замедленным, с волной адаптации в три недели; 3. инертный - с волной адаптации продолжительностью в четыре недели

Отмечено также существование промежуточных типов адаптации, включающих в себя те или иные признаки основных.

Практическая значимость работы. Подход к оценке состояния недоношенного новорожденного с учетом существования нескольких типов адаптации позволяет считать, что клиническое течение неонатального периода определяется длительностью адаптационного цикла. Возможно также, что само преждевременное рождение ребенка, в значительной степени зависит от его типа приспособительных механизмов.

Такая точка зрения позволяет по иному решать некоторые вопросы клинической неонатологии, в том числе вопросы индивидуализации режимов ухода и вскармливания, лечебных и профилактических назначений. Особое значение имеет решение такого важного вопроса как определение продолжительности периода новорож-

денности, о чем связан ряд организационных мероприятий, в частности, сроки пребывания недоношенного ребенка в родильном доме, специализированном учреждении и т.п.

Для определения длительности неонатального периода использование в качестве критериев времени достижения той или иной степени адаптированности организма недоношенного ребенка оказывается весьма ценным. Так, можно считать, что длительность раннего неонатального периода колеблется в зависимости от типа приспособительных возможностей организма от 1 до 3-х недель. Длительность же всего неонатального периода от 2 до 4-4,5 недель (время достижения устойчивого долговременного приспособления плюс время деинтенсификации механизмов адаптации).

Таким образом, неонатальный период будет ограничиваться отрезком времени от момента рождения до возникновения нового качественного состояния организма, позволяющего ему нормально функционировать в данной обстановке. Практически это дает основание для создания адекватных режимов выхаживания, что должно привести к более успешному осуществлению неонатальной адаптации без ее срывов, снижению заболеваемости и смертности изучаемого контингента.

Использование на практике понятия "типы адаптации", по-видимому, укрепит синдромный подход к патологии новорожденности, что несомненно приведет к большей четкости в оценке состояния и лечении новорожденных недоношенных детей.

Учет на первых этапах жизни типа адаптации и особо раннего функционального звена организма недоношенного ребенка делает возможным прогнозирование дальнейшего развития индивидуума и раннюю диспансеризацию, что является немаловажным для нашего здравоохранения, имеющего профилактическое направление.

Апробации и внедрение в практику. Материалы диссертации, доложены на:

- 1/ заседании городского общества биохимиков - февраль, 1975 г.,
- 2/ заседании городского общества педиатров - март, 1975 г.,
- 3/ Всероссийской конференции "Адаптация системы мать-плод", Новосибирск - сентябрь, 1975 г.,
- 4/ городской конференции неонатологов - июнь, 1977 г.,
- 5/ Всесоюзной конференции "Влияние природных факторов дальнего Востока и Крайнего Севера на здоровье новорожденных детей", Красноярск - июнь, 1979 г.

Результаты проведенных исследований учитываются при выхаживании недоношенных детей в детских клиниках Свердловского НИИ ОММ, отделении новорожденных роддомов г.Свердловска и области.

На основании материалов диссертации составлена лекция "Особенности адаптации недоношенных новорожденных детей", которая входит в лекционный курс республиканских семинаров для врачей-педиатров, проводимых в НИИ ОММ г.Свердловска.

Структура и объем диссертации. Результаты проведенной работы изложены на 179 страницах машинописи, включающих 20 страниц указателя литературы, состоящего из 245 ссылок, в том числе на 72 иностранных источника.

Диссертация иллюстрирована 10 таблицами, 5 рисунками и 8 комплексами таблиц с рисунком.

Цель и задача диссертации определили структуру изложения.

Во введении обоснована актуальность избранной темы, показаны новизна и значимость работы. В обзоре литературы даны общие представления о степени готовности недоношенного ребенка к внеутробной адаптации и о функциональном состоянии коры надпочечников у ново-

рожденных недоношенных детей, а также приведены некоторые сведения о стероидном метаболизме вообще и у детей различных возрастных периодов.

Вторая глава содержит краткую характеристику обследуемого контингента и методов исследования. Более полная клиническая характеристика обследуемых групп проводится в соответствующих разделах последующих глав.

Третья и четвертая главы включают материалы собственных исследований и отвечают на вопросы основной задачи работы. В третьей главе представлены особенности показателей обмена кортикостероидов /по экскреции с мочой  $C_{21}$ -стероидов, содержанию  $11-Oxo$  в плазме венозной крови, по результатам функциональной нагрузки экзогенным кортикотропином/ в зависимости от степени недоношенности детей при рождении.

В главе 4 проанализированы особенности мочевой экскреции  $C_{21}$ -стероидов в зависимости от характера неонатальной патологии.

В последнем разделе этой же главы приведено сопоставление полученных результатов всех обследованных групп и обсуждение их с позиций адаптационных особенностей.

Заканчивается работа выводами и указателем литературы.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

материалы и методы исследования.

В работе проведено клинико-лабораторное обследование 129 новорожденных недоношенных, из которых было 52 девочки и 77 мальчиков. Дети родились, выхаживались и лечились в Свердловском НИИ Ожл. Основные исследования /всего 551/ проводились в биохии-

мической лаборатории института.

При изучении особенностей адаптации недоношенных новорожденных в зависимости от степени недоношенности при рождении путем исследования экскретируемых с мочой кортикостероидов было выделено 3 традиционных группы: I - средняя масса 1339,1 грамма /1040,0 - 1500,0/, средний гестационный возраст 30,5 недели - 24 ребенка; II - средняя масса 1822,1 грамма /1510,0-2000,0/, средний гестационный возраст 32,6 недели - 51 ребенок; III - средняя масса 2258,5 грамма /2020,0-2500,0/, средний гестационный возраст 34,2 недели - 54 ребенка.

Группировка материала при исследовании т-окс крови была следующей: I/ группа - масса от 1200 до 2000,0, средний гестационный возраст 31,7 недели - 25 детей; II - масса 2040-2500,0, гестационный возраст в среднем 34,3 недели - 26 детей.

При изучении особенностей адаптации у недоношенных детей в зависимости от вида патологии было выделено еще 5 групп: UI группа - недоношенные, не отягощенные дополнительной патологией, - 26 детей; UII-a - недоношенные со среднетяжелой внутричерепной родовой травмой - 26 детей; UII-b - недоношенные с тяжелой внутричерепной родовой травмой - 20 детей; UIII-a - недоношенные новорожденные, страдавшие так называемыми локальными инфекциями, - 14 детей; UIII-b - недоношенные новорожденные, больные сепсисом, - 26 детей.

Исследования проводились в определенные возрастные периоды: I-2, 3-4, 5-8, 9-14, 15-21, и 22-31 сутки жизни.

При разработке полученных материалов учитывалось состояние матери, течение беременности и особенности родового акта.

В процессе выполнения работы был использован ряд методов ис-

следования:

1/ Определение суточного количества экскретируемых с мочой  $C_{21}$ -стероидов по К.В.Дружининой /1965/. Количественные результаты исследования выражали в мг на сутки в пересчете на  $m^2$  поверхности тела. С помощью этого метода устанавливаются качественные взаимоотношения различных фракций: кортизол и тетрагидрокортизон /F + TNE/, кортизон /E/, II-дозоксикортизол /S/, тетрагидрокортизол /TnF/, кортикостерон /B/, тетрагидрокортикостерон /TnB/, II-дегидрокортикостерон /A/ и II-дезоксикортикостерон /Q/. Использовались показатели соотношения суммарных 17-око к 17-доко / $\Sigma$  окс /  $\Sigma$  докс/, коэффициенты /F + TNE/:B и S:/F + TNE + TnF + E/ или S :  $\Sigma$  F метаболитов.

Этим методом обследовано 118 детей.

2/ Определение содержания II-око в плазме венозной крови флюориметрическим методом. Результаты измерялись на флюориметре Ф0-1 в мк%. Обследован 51 ребенок.

3/ Стимуляция адренкортикальной функции у недоношенных новорожденных проводилась с помощью введения фармакопейного кортикотропина из расчета 2 единицы на 1 кг веса ребенка. Обследовано 58 детей.

Статистическая обработка проведена методом, рекомендованным Е.В.Монцевичуте-Эрингене с использованием фактора Мольденгаузера /1964/.

Особенности адаптации новорожденных детей в зависимости от степени недоношенности /массы/ при рождении по показателям функции коры надпочечников.

Нам было обнаружено, что в возрасте 1-2 суток жизни новорожденные содержали в моче тем больше  $C_{21}$ -стероидов, чем менее недо-

Табл. 1

Изменение содержания  $C_{21}$ -стероидов в моче у новорожденных детей в зависимости от степени недоношенности при рождении (массы при рождении)

Группа недоношенных	Возрастной период (сутки)					
	1-2	3-4	5-8	9-14	15-21	22-31
I	1,03 ± 0,24	1,36 ± 0,50	2,48 ± 0,57	4,49 ± 2,3	2,91 ± 0,70	3,77 ± 0,46
II	1,64 ± 0,29	2,23 ± 0,29	3,22 ± 0,40	3,47 ± 0,49	4,99 ± 0,86	4,53 ± 0,52
III	2,32 ± 0,39	2,85 ± 0,50	4,55 ± 0,66	4,08 ± 0,78	4,76 ± 0,96	3,98
	$P_{I-III} = 0,009$	$P_{I-II} = 0,04$	$P_{I-III} = 0,02$			

ношенными они были к моменту рождения. Эта зависимость сохранилась только на протяжении первой недели жизни. (Табл. I)

Динамика содержания гормонов в моче на первой неделе жизни была однотипна - нарастание.

Недоношенные новорожденные достигали оптимальной величины экскреции  $C_{21}$ -стероидов равной в среднем 4-5 мг/сут/м<sup>2</sup> в разное время: наиболее зрелые /III группа/ к концу первой недели, недоношенные средней степени зрелости /II группа/ на третьей неделе, а наименее зрелые /I группа/ - на второй неделе жизни. Дети II и III группа, достигнув оптимальной величины экскреции гормонов, затем до конца месяца удерживали ее на близких по значению показателях, тогда как недоношенные III группы снижали на третьей неделе жизни и вновь увеличивали ее на четвертой.

В первые двое суток отмечено наибольшее сходство в характере кортизолового метаболизма у недоношенных различной степени зрелости и особенно у детей II и III групп. На 3-4 день жизни качество кортизолового обмена полностью сохранилось у наиболее зрелых недоношенных и приобретало выраженные черты сходства у детей I и II группы.

Выявлено сходство в характере стероидного обмена у детей III группы в период 5-8 дн, у детей II группы в период 15-21 дня и у детей I группы в возрасте 9-14 суток, т.е. в период достижения оптимальных величин экскреции.

Была отмечена цикличность возникновения некоторых сочетаний фракций на хроматограммах у детей обследованных групп. В некоторые возрастные периоды, а именно в конце 1-й недели и к концу I-го месяца жизни, замечено большое сходство в спектре стероидов у детей I и III групп, большее, нежели между смежными группами.

Общим для всех недоношенных явился низкий показатель коэффициента  $\Sigma$ око :  $\Sigma$  доко на протяжении всего первого месяца жизни. У детей I группы, в отличие от более зрелых, он заметно увеличивался на 3-й неделе.

Отмечался большой разброс индивидуальных показателей экскреции кортикостероидов с мочой.

Используя полученные данные применительно к характеристике процессов адаптации недоношенных новорожденных к условиям внеутробного существования, можно сказать следующее:

По характеру приспособления в первые двое суток недоношенные различной степени зрелости при рождении наиболее олизки, особенно дети II и III групп. Это, по-видимому, свидетельствует о первоначальной однотипности реакции организма на одинаковую стрессорную ситуацию независимо от его гестационного возраста. Однако, функция органов или системы органов находится в прямой зависимости от мощности энергетической системы, которая увеличивается в процессе развития и роста организма /В.М. Дильман, 1976; в.В. Мерсон, 1973/. Следовательно, мощность системы приспособления у детей с меньшей массой и гестационным возрастом надо считать меньшей. В наших исследованиях это подтверждается тем, что до второй недели жизни недоношенные массой менее 1500 граммов содержали в моче достоверно меньше стероидных регуляторов, чем дети массой более 2000 граммов. Большая стрессорность ситуации должна являться стимулятором более скорого подтягивания мощности приспособительной системы до адекватного состояния. Именно так происходит с наименее зрелыми недоношенными, которые увеличивают содержание кортикостероидов в моче до оптимальной величины в 4-5 мг/сут/м<sup>2</sup> на неделю раньше, чем дети средней <sup>степени</sup> зрелости при рождении. Содержание в суточной мо-

че 4-5 мг  $C_{21}$ -стероидов в пересчете на единицу поверхности тела, по-видимому, соответствует тому уровню функционирования адаптивных структур, когда организм переходит в стадию долговременной адаптации к условиям внеутробного существования. Этому состоянию должны соответствовать еще какие-то стандартные прольльнии в функционировании механизмов приспособления. В наших исследованиях это очень близким по качественному составу спектр стероидов и показатели соотношений фракций метаболитов у детей I, II и III группы в возрасте двух, трех и конца первой недели жизни соответственно.

Новорожденные средней степени недоношенности несут в неонатальной адаптации как черты более зрелых, так и менее зрелых недоношенных. Это видно не только по среднему содержанию мочевых  $C_{21}$ -стероидов на первых этапах приспособления, но и по удельному распределению фракций среди I7-око и I7-доко, которые те приближаются к показателям детей III, то I групп.

Однако, в характере обмена стероидов можно отметить определенные черты индивидуальности. Так, у детей III группы полностью повторяется характер удельного распределения фракций I7-окоикортикостероидов в первые два возрастные периода, что может свидетельствовать либо об адекватности стрессорной нагрузки состоянию организма, либо о временной инертности какого-то участка механизма адаптации.

Отчетливые черты инертности в метаболизме кортикостерона усматриваются у детей II группы: близкое по удельному распределению сочетание фракций в возрасте 1-2 и 3-4 суток /штамп А, ТНВ, О, В/, а также в возрасте 1 и 5-х недель /неполный штамп В -- ТНВ/. Кроме того, у них наблюдается длительное, на протяжении пяти возрастных периодов, сохранение фракции II-дезокортико-

Табл. 2

Содержание Иокс в плазме венозной крови у новорожденных различной степени недоношенности (массы) при рождении мкг%

Группа	Возрастной период (сутки)			
	1-2	3-8	9-14	15-31
Масса менее 2000 гр (IV гр)	29.83 ± 1.80 n = 6	20.31 ± 2.39 n = 11	15.87 ± 3.35 n = 8	15.44 ± 1.10 n = 37
Масса более 2000 гр (V гр)	14.91 ± 3.87 n = 6	23.21 ± 4.21 n = 19	22.10 ± 6.96 n = 5	22.25 ± 4.97 n = 4

стерона на одном и том же удельном уровне /"лента"/.

Штампом мы позволили себе называть одноэтапное по удельному распределению сочетание фракций в различные периоды исследования, лентой - длительное сохранение какой-либо фракции на одном и том же удельном уровне.

Можно предположить, что само рождение детей в том или ином гестационном возрасте связано с особенностями их системы приспособления.

Исследование 11-окс в плазме венозной крови у недоношенных новорожденных позволило расширить полученную информацию о зависимости процессов адаптации от степени зрелости при рождении.

Определение 11-окс в плазме венозной крови показало существенные различия в содержании кортикостероидов у недоношенных различной степени зрелости в первые двое суток жизни, причем у более зрелых /масса тела при рождении 2000-2500 граммов/ количество гормонов в крови было вдвое ниже, чем у менее зрелых /до 2000 граммов/. Динамика содержания гормонов в крови у этих групп детей на первой неделе была противоположной: тенденция к возврату у более зрелых и достоверное понижение вплоть до второй недели жизни у менее зрелых недоношенных новорожденных. (Табл. 2.) Относительная стабилизация уровня 11-окс в плазме венозной крови отмечалась с конца первой недели у детей массой более 2000 граммов и с конца второй - у недоношенных весом менее 2000,0 при рождении. У первых она происходила на средних цифрах, близких к показателям взрослых /23-22 мкг%, у вторых они были ниже /14-15 мкг%/.

Отмечен более выраженный размах индивидуальных колебаний и более выраженная способность к высоким показателям содержания

11-окс в крови у недоношенных массой при рождении более 2000,0, особенно в возрасте первых двух недель жизни.

Исходя из полученных данных и имея ввиду, что содержание стероидных регуляторов в крови отражает особенность адаптивной ситуации, мы полагаем, что высокие показатели кортикостероидов в возрасте 1-2 суток у детей 1У группы вызваны более высокой экстремальностью внешней среды. Снижение уровня гормонов у этой группы на протяжении первых двух недель жизни, по-видимому, является следствием большей потребности организма в регуляторах при относительно недостаточных темпах наращивания мощности системы адаптации, в частности, адренкортикального звена. Возможно, что у этих детей имеет смысл говорить об относительной функциональной недостаточности коры надпочечников.

Дети У группы не испытывают такой напряженности системы адаптации при переходе к самостоятельной жизни. Адекватная интенсификация приспособительных механизмов у этой группы детей приводит к тому, что в течение первой недели жизни мощность системы адаптации подтягивается до уровня, требуемого условиями внешней среды.

Вторая неделя жизни для детей с гестационным возрастом до 32-32,5 недель является, по-видимому, критической. В этом периоде выявляется отчетливое несоответствие в содержании кортикостероидов в крови и моче. Высокий уровень обмена стероидов свидетельствует о напряженных реакциях адаптации, а низкие цифры гормонов в крови - о недостаточности рабочего звена механизма адаптации. Для этого периода характерны низкие показатели коэффициента  $\frac{F + TNE}{B}$ . Несмотря на возрастание средних цифр экскреции стероидов, увеличивается число детей с низким и очень низким со-

держанием гормонов в моче. Возможно, что с недостаточностью функции приспособления в этот период связан факт наиболее частого проявления септического процесса у наименее зрелых детей на второй-третьей неделе жизни.

Почему же все-таки дети, имеющие в принципе сформированные механизмы приспособления, хуже, чем доношенные новорожденные, приспособляются к обычным условиям внеутробного существования?

В какой-то мере ответить на этот вопрос помогает функциональная проба с экзогенным кортикотропином.

Как в том, так и в другом субстрате положительная реакция возникала у пятой части обследованных детей. Параллелизма в ответных реакциях по моче и крови не выявилось. В ответ на введение кортикотропина в первую очередь реагировали процессы дегградации стероидов. Значит, по нашим данным, лишь пятая часть недоношенных, в основном наиболее зрелых в гестационном отношении, могут адекватно отреагировать на достаточной силы раздражитель за счет моментального усиления процессов тканевого метаболизма, без дополнительной выработки регуляторов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что система адаптации работает на режимах, близких к предельным. Напряженные адаптивные процессы оставляют надпочечники без резервного окрета и новые стрессорные нагрузки не обеспечивают "интенсификацией функционирования структур" во время периода аварийной адаптации /по Ф.В.Меерсону/.

Мы считаем, что особенности адаптации недоношенного ребенка и состоит в дефиците возможностей к аварийной адаптации, в дефиците ресурсов, реализуемых организмом в стадии тревоги /по *Selye* и необходимых до периода включения процессов долговременной адап-

тации /стадия резистентности/.

Дальнейший анализ полученных результатов потребовал ответа на новый вопрос: с чем связаны отличия в стероидном метаболизме, фиксируемом на хроматограммах, у недоношенных новорожденных, находящихся в однотипных условиях существования, но различной степени зрелости при рождении?

Особенности адаптации: недоношенных новорожденных детей в зависимости от характера неонатальной патологии.

Для решения этого вопроса исследуемые дети были распределены по группам в зависимости от характера неонатальной патологии.

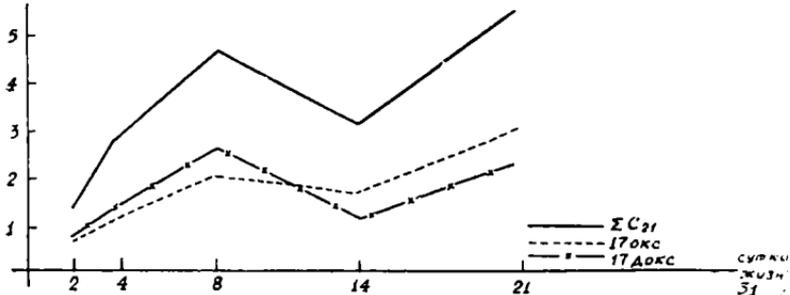
При анализе экскреции  $C_{21}$ -стероидов с мочой у этих детей было выявлено, что первые двое суток жизни для всех недоношенных характерны самые низкие показатели выделения гормонов. Дети с более тяжелыми видами патологии имели тенденцию к более высокому содержанию по сравнению с У1 группой /не отягощенные дополнительно патологией/, дети с менее тяжелым течением неонатального периода /УП-а и УШ-а группы/ - к более высокому. В дальнейшем происходило увеличение экскреции до величины в 4-5 мг/сут/ $m^2$ , отмечавшаяся у детей У1 и УП-а групп в возрасте 1 недели жизни, у УП-б - на второй, а у УШ-б - на третьей неделе. Следующий возрастной период всегда характеризовался статистически достоверным снижением количества  $C_{21}$ -стероидов в моче. В возрасте 3-4 суток отмечалось достоверно более низкое содержание гормонов в моче у детей УШ-б группы, а в конце недели еще и у УП-б группы, по сравнению с детьми У1 группы.

На основании анализа количественных показателей мочевой

Табл. с рис. 3

Мочевая экскреция  $C_{21}$ -стероидов у недоношенных новорожденных детей, неотягощенных дополнительной патологией

мг/сут/м<sup>2</sup>



а

$\Sigma C_{21}$	$1.75 \pm 0.32$	$3.05 \pm 0.54$	$4.90 \pm 0.72$	$3.19 \pm 0.88$	$5.75 \pm 1.5$
	→ $P = 0.04$		→ $P = 0.04$		
17OHC	$0.85 \pm 0.15$	$1.37 \pm 0.25$	$2.22 \pm 0.31$	$1.91 \pm 0.60$	$3.21 \pm 0.91$
	→ $P = 0.04$				
17DOC	$0.88 \pm 0.17$	$1.68 \pm 0.31$	$2.66 \pm 0.49$	$1.28 \pm 0.28$	$2.55 \pm 0.35$
				→ $P = 0.02$	→ $P = 0.014$
n	14	15	12	5	5

б

ОКС:ДОКС	1.0	0.8	0.8	1.5	1.3
(F+THE):B	0.8	1.4	0.6	1.2	1.4
S:ΣFM	0.5	0.3	0.6	0.3	0.7

в

высокий	2.1	20.0	50.0	40.0	80.0
средний	21.8	16.6	50.0	20.0	20.0
низкий	21.4	33.3	-	40.0	-

д

17OHC	1	S	F+THE	S	THF	S
	2	E	S	F	F+THE	F+THE
	3	F+THE	E	THF	S	THF
	4	THF	THF	F+THE	E	E

е

17DOC	1	G	G	A	B	A
	2	B	A	B	THB	THB
	3	A	THB	THB	G	B
	4	THB	B	G	A	G

ф

Характеристика первой волны экскреции:

продолжительность - 2 недели

кол-во выделенных  $C_{21}$ -стероидов  $12.87 \text{ мг/сут/м}^2$

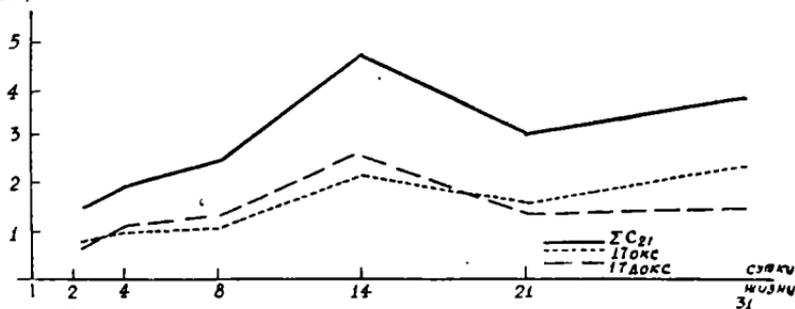
соотношение свободных форм и их тетрагидропрзв.

к 11-desокси- и к 11-дегидрокортикостероидам 2.06:1.16:1.00

Табл. с рис. 4

Мочевая экскреция  $C_{21}$ -стероидов у новорожденных с тяжелой внутричерепной родовой травмой

мг/сут/м<sup>2</sup>



а

$\Sigma C_{21}$	$1,49 \pm 0,56$	$2,09 \pm 0,85$	$2,57 \pm 0,40$	$4,78 \pm 0,99$	$3,05 \pm 0,54$	$3,91 \pm 0,81$
17ОКС	$0,82 \pm 0,21$	$1,02 \pm 0,38$	$1,16 \pm 0,15$	$2,25 \pm 0,41$	$1,65 \pm 0,27$	$2,34 \pm 0,74$
17ΔОКС	$0,67 \pm 0,15$	$1,08 \pm 0,47$	$1,41 \pm 0,29$	$2,54 \pm 0,70$	$1,42 \pm 0,28$	$1,47 \pm 0,54$
n	16	7	14	7	6	5

б

ОКС:ΔОКС	1,2	0,9	0,8	0,9	1,2	1,6
(F+THE):B	0,8	1,0	0,7	0,7	0,6	3,4
S:ΣF <sub>n</sub>	0,8	0,4	0,4	0,3	0,7	0,1

с

высокий	6,2	14,3	28,6	37,1	16,7	40,0
средний	18,8	28,6	35,7	28,6	30,0	40,0
низкий	23,0	31,1	35,7	14,3	33,3	20,0

д

17ОКС	S	F+THE	F+THE	E	S	F+THE
2	F+THE	S	S	F+THE	S	F+THE
3	E	E	THF	S	THF	THF
4	THF	THE	E	THF	E	B

е

17ΔОКС	B	B	THB	B	B	THB
2	THB	THB	B	Q	THB	A
3	A	A	A	A	A	Q
4	Q	Q	Q	THB	Q	B

ф

Характеристика первой волны экскреции:

Продолжительность - 3 недели

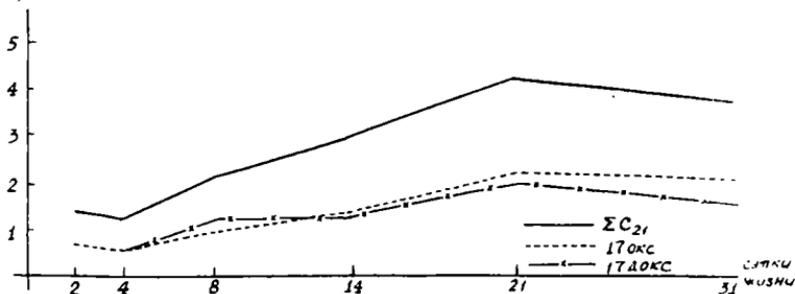
Кол-во выделенных стероидов - 13,98 мг/сут/м<sup>2</sup>

Соотношение свободных форм и их тетрагидропроизводных к 11-дезоксисоединениям и 11-дегидрокортикостероидам 2,43:1,20:1,00

Табл с рис. 5

Мочевая экскреция  $C_{21}$ -стероидов у недоношенных новорожденных, заболевшим на первом месяце жизни сепсисом

мг/сут/м<sup>2</sup>



a

$\Sigma C_{21}$	1.58 ± 0.24	1.21 ± 0.54	2.14 ± 0.25	2.90 ± 0.59	4.52 ± 1.20	3.79 ± 0.77
17OKC	0.68 ± 0.12	0.62 ± 0.20	1.04 ± 0.13	1.51 ± 0.35	2.28 ± 0.57	2.18 ± 0.51
17ΔOKC	0.70 ± 0.14	0.59 ± 0.16	1.11 ± 0.16	1.39 ± 0.28	2.04 ± 0.64	1.60 ± 0.51
n	15	10	17	10	13	11

b

OKC ΔOKC	1.0	1.1	0.9	1.1	1.1	1.4
(F+THE) B	0.8	1.2	0.7	0.7	0.6	1.0
S.ΣF <sub>M</sub>	0.4	0.2	0.6	0.3	0.6	0.4

c

высокий	-	-	5.9	20	38.5	27.2
средний	20	20	52.9	50	23.0	54.5
низкий	80	80	41.2	50	38.5	18.2

d

17OKC	1	S	E	S	F+THE	S	S
	2	F+THE	F+THE	E	} S, E, THF	E	THF
	3	THF	THF	F+THE		THF	F+THE
	4	E	S	THF		F+THE	E

e

17ΔOKC	1	B	A	B	B	A	B
	2	A	B	A	Q	B	A
	3	Q	THB	Q	THB	THB	THB
	4	THB	Q	THB	A	Q	Q

f

Характеристика первой волны экскреции:  
 Продолжительность - четыре недели  
 Кол-во выделенных  $C_{21}$ -стероидов 15,73 мг/сут/м<sup>2</sup>  
 Соотношение свободных форм стероидов и их тетрагидропроизводных к 11 дезокси- и к 11 деидрокортикостероидам 1,88; 0,96; 1,00

Указатель для таблиц с рисунком.

- a* - динамика показателей экскреции суммы  $C_{21}$ -стероидов, а также составляющих ее 17-око и 17-доко.
- b* - динамика коэффициентов соотношения основных метаболитов.
- c* - распределение обследованного контингента в зависимости от уровня экскреции в % /низкий - до  $2,01 \text{ мкг/сут/м}^2$ ; средний -  $2,01-4 \text{ мкг/сут/м}^2$ ; высокий - более  $4 \text{ мкг/сут/м}^2$ ./
- d* - удельное распределение фракций метаболитов среди 17-око /от большего к меньшему по вертикали./
- e* - удельное распределение фракций метаболитов среди 17-доко /от большего к меньшему по вертикали./
- f* - характеристика первой волны экскреции у недоношенных новорожденных с различными видами неонатальной патологии.

эксекреции кортикостероидов, цикличности изменения величины коэффициентов соотношения основных метаболитов, удельного распределения фракций в спектре *стероидов* мы выявляли волнообразный характер динамики выделения стероидов с мочой.

Первую волну экскреции характеризовал максимум экскреции гормонов в 4-5 мг/сут/м<sup>2</sup>, строго определенное соотношение II-дезоксистероидов к II-дегидростероидам, равное 1:1 и отношение суммы свободных форм стероидов и их тетрагидропроизводных к II-дезокси- или II-дегидростероидам близко к 2:1. Началу волны свойственно было максимальное содержание II-дезоксикортизола среди кортизоловых фракций.

Сохранили названные качества, волна, свойственная одной из исследуемых групп, имела свои отличительные особенности. Так, для волны экскреции C<sub>21</sub>-стероидов У1 группы, детей с минимальными проявлениями патологии неонатального периода, была характерна двухнедельная продолжительность, высокий удельный уровень II-дезоксикортикостероидов на протяжении всей первой недели и особенно в первые 4 дня жизни и самый высокий темп нарастания стероидов. (Табл. 3)

Первая волна экскреции у детей УП-б группы /тяжелая внутричерепная родовая травма/ характеризовалась замедленными темпами нарастания гормонов в моче, особенно на первой неделе жизни, она охватывала период в 3 недели жизни с пиком стероидов на второй неделе, низким содержанием в спектре II-дегидрокортикостероидов и очень низким - II-дезоксикортикостерона, было три пика в виде штампов и две "ленты". (Табл. 4)

Самой растянутой была волна, характеризующая экскрецию УШ-б группы /недоношенные, больные сепсисом/. Она занимала весь исследуемый период, т.е. 4-4,5 недели, отмечался весьма низкий темп

прироста количества выделяемых стероидов, к 3-4 дню имелась даже тенденция к снижению, было много повторов в удельном распределении фракции стероидов на хроматограмме /штампов/, в возрасте 3-4 суток определялось максимальное преобладание дегидрированных форм над предшественниками. (Табл.5)

УП-а группа /среднетяжелая внутричерепная родовая травма/ характеризовалась короткой, двухволновой волной экскреции, со сниженными по сравнению с волной У1 группы темпами увеличения стероидов и небольшим снижением их количества на второй неделе. В этом возрасте был высок коэффициент  $S : \Sigma F_n$ , а среди 17-доко фракция Q минимально преобладала над А, в то время как в остальных периоды всегда А преобладала над Q.

Входящее плечо волны, характеризующей УШ-а группу, повторяло особенность, встречающуюся в экскреции УШ-б группы, - к 3-4 дню не происходило нарастания количества  $C_{21}$ -стероидов в моче.

Было отмечено, что с утяжелением вида патологии удлинялась волна экскреции, увеличивалось количество экскретируемых стероидов, позже возникали периоды заметного преобладания 17-око над 17-доко.

Мы предполагаем, что пик экскреции стероидов первой волны должен быть величиной более определенной, чем 4-5 мг/сут/м<sup>2</sup>, поскольку эта величина, по-видимому, должна служить критерием успешности перехода от зависимого /внутриутробного/ к независимому /внеутробному/ существованию. Если допустить, что эта величина в наших исследованиях должна приближаться к 5 мг/сут/м<sup>2</sup>, то исчезнут некоторые нелогичности в отношении детей со среднетяжелой внутричерепной травмой: пик ниже, чем у детей с тяжелой травмой, а количество выделенных за период первой волны экскреции стероидов меньше, чем у детей, неотягощенных дополнительной патологией. Тогда

волна удлинится на 2 дня, а соотношение свободных стероидов с их тетрагидроформами к II-дезоксид- или II-дегидростероидам, возможно, изменится с 1,5:1 до характерных для остальных групп 2:1.

В этом случае на 2-3 дня удлинится и волна экскреции у детей, рожденных на I-ом месяце жизни сепсисом. Для этого исследование со второй недели жизни надо чаще проводить, хотя бы дважды в неделю.

Используя полученные данные для характеристики адаптационного процесса можно сказать, что по-видимому, процесс адаптации у недоношенных новорожденных имеет волнообразный характер, что состояние устойчивого долговременного приспособления у них достигается в разное время, но не раньше, чем к концу первой недели жизни, что существуют несколько типов адаптации, определяющих течение неонатального периода.

Тип приспособительной реакции формируют, по-видимому, два основных фактора: во-первых, генетические особенности и, во-вторых, степень экстремальности ситуации.

Согласно нашим исследованиям можно выделить три основных типа реакции приспособления: быстрый, к которому относилась группа детей, не отягощенных дополнительной патологией; замедленный - с тяжелой внутричерепной травмой и инертный - заболевшие на первом месяце жизни сепсисом. Можно предполагать, что последние две группы детей обладают пониженной способностью к поискам оптимальных режимов работы, особенно дети, склонные к септическому процессу. В отличие от этих двух групп детей недоношенные со среднетяжелой внутричерепной родовой травмой и локальными инфекциями хотя и относятся первые - к замедленному, а вторые - к инертному типу реакции, способны, по нашему мнению, к быстрому выравниванию гомеостаза, т.е. эти дети также как и недоношенные, не отягощенные допол-

нительной патологии способны к напряженному функционированию механизмов адаптации. Поэтому мы предлагаем считать тип приспособительных реакций, характерный для недоношенных, неотягощенных дополнительной патологией, быстрым напряженным; для детей со среднетяжелой внутричерепной травмой — замедленным напряженным, для тяжело травмированных — замедленным, для заболевших сепсисом — инертным, для детей с так называемыми локальными инфекциями — напряженным с чертами инертности. При этом мы отчетливо понимаем относительность этой градации, поскольку, например, черты напряженности характерны для чистых замедленного и инертного типов.

Сходство в такого рода распределении на типы реакций приспособления мы находим в работах других авторов /Т.М.Багдасарова, 1975; В.А.Михельсон и соавт., 1973/.

По-видимому тип адаптации, свойственный организму на протяжении жизни, проявляется и при переходе от внутриутробного существования к внеутробному, что особенно отчетливо выявляется при экстремальности родовой ситуации, как это бывает у недоношенных детей.

Существование различных типов адаптации определяет различия в спектре стероидов, которые мы обнаружили у недоношенных различной степени зрелости при рождении. А в связи с этим возникает предположение, что само преждевременное рождение ребенка зависит в значительной мере от его типа приспособительных механизмов.

## В ы в о д ы:

1. Показатели содержания кортикостероидов в моче и крови свидетельствуют о качественных особенностях стероидного обмена у детей различной степени недоношенности при рождении и являются отражением различия в мощности адренкортикального звена системы адаптации.
2. У недоношенных детей с основными видами неонатальной патологии выявлена волнообразность динамики содержания гормонов в моче. Волна экскреции имеет определенные временные и качественные характеристики и отражает особенности функционирования адренкортикального звена системы адаптации.
3. Адаптация недоношенных новорожденных детей к условиям внеутробного существования - процесс неоднородный, как неоднороден по своему составу контингент недоношенных детей.
4. Адаптационные возможности недоношенных новорожденных детей зависят от их степени зрелости при рождении и складываются на основе существования нескольких типов адаптации: быстрого напряженного, замедленного и инертного.
5. Основной характеристикой типа адаптации недоношенного новорожденного ребенка является период перехода организма в стадию устойчивого долговременного приспособления. По нашим данным этому соответствует наибольшая средняя величина мочевой экскреции  $C_{21}$ -стероидов, равная 4-5 мг/сут/м<sup>2</sup>.
6. Тип адаптации при прочих равных условиях определяет клиническое течение неонатального периода и, следовательно, может явиться важным ориентиром для индивидуализации режимов выхаживания и лечения различных групп недоношенных детей. Тип адаптации может служить основой для временного ограничения длительности неонаталь-

ного и раннего неонатального периодов.

#### Практические рекомендации.

• Дальнейшее совершенствование режимов выхаживания недоношенных детей должно проводиться с учетом типов адаптации, неодинаковой степени экстремальности внешней среды и наличия дефицита энергоресурсов.

С целью поддержания адаптивных процессов у недоношенных детей, особенно с тяжелым дистресс-синдромом, наряду с соблюдением щадящего режима, необходимо рекомендовать раннее, с 1-х суток жизни, включение в комплекс мероприятий средств, повышающих энергетический баланс организма /10% глюкоза, альбумин, плазма/, а также средств, направленных на поддержание основных функционирующих систем и в первую очередь – дыхательной и сердечно-сосудистой.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Некоторые особенности функции коры надпочечников у новорожденных детей в острый период заболевания сепсисом. Тезисы докладов конференции молодых ученых, посвященной 50-летию образования СССР 6-7 декабря 1972 г., Свердловск, 1972, 46-47.

2. Особенности адаптационных процессов у недоношенных новорожденных детей по данным экскреции кортикостероидов с мочой и содержанию II-оксимортикостероидов в плазме венозной крови. А. Педиатрия, № 1С, 1975, 54-56.

3. К характеристике постнатальной адаптации недоношенных новорожденных детей. XIII съезд акушеров-гинекологов /тезисы докладов/, Москва, 23-27 ноября 1976 г., 147-148.

4. Постнатальная адаптация недоношенных детей 1-го месяца жизни по данным экскреции  $C_{21}$ -стероидов с мочой. Ж. Педиатрия, № 5, 1977, 38-39.

5. Некоторые особенности адаптации недоношенных новорожденных детей по данным изменения содержания кортикостероидов в крови и моче. В сб. "Организация медицинской помощи новорожденным детям", М., 1977, 146-151.

6. Об особенностях постнатальной адаптации у недоношенных новорожденных детей по показателям обмена кортикальных  $C_{21}$ -стероидов. В сб. "Невынашивание и недоношенные дети", М., 1977, 75-76.

7. Постнатальная адаптация недоношенных новорожденных детей по показателям обмена кортикостероидов. Тезисы докладов Всесоюзной конференции "Влияние природных факторов Дальнего Востока и Крайнего Севера на здоровье новорожденных детей", Красноярск, 1979, 159-160.

НС 11280 ПОДПИСАНО К ПЕЧАТИ 20/Х1 1979 г. ФОРМАТ 60x84 1/16  
ОБЪЕМ 1,00 ЛЕЧ.Л. ТИРАЖ 100 ЗАКАЗ 2753

---

ЦЕХ № 4 ОБЪЕДИНЕНИЯ "ПОЛИГРАФИСТ",  
СВЕРДЛОВСК, ТУРГЕНЕВА, 20