

**Н.П.Шабалов, В.А.Любименко,  
А.Б.Пальчик, В.К.Ярославский**

# **АСФИКСИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ**

(издание 3-е переработанное и дополненное)

Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2003

УДК 616.43-001.35

ББК 57.15

A91

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

**Асфиксия новорожденных** / Н.П.Шабалов, В.А.Любименко,  
A91 А.Б.Пальчик, В.К.Ярославский. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. —  
368 с., ил.  
ISBN 5-901712-83-8

В 3-м издании (1-е — Л.: Медицина, 1990; 2-е — М.: МЕДпресс, 1999) освещены этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика и лечение асфиксии у новорожденных. Особенно подробно представлены терапия и ее возможные варианты, дифференцированный подход к лечению и принципы лечения в постасфиксическом периоде. Материал иллюстрирован таблицами, схемами и рисунками.

Предназначена для неонатологов, педиатров и акушеров, студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК 616.43-001.35

ББК 57.15

ISBN 5-901712-83-8

© Н.П.Шабалов, В.А.Любименко,  
А.Б.Пальчик, В.К.Ярославский, 2003

© Изготовление, оригинал-макет.  
Издательство «МЕДпресс-информ», 2003

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Предисловие</b> .....	5
<b>Глава 1. ЭТИОЛОГИЯ</b> .....	10
<b>Глава 2. ПАТОГЕНЕЗ</b> .....	17
Газовый состав и кислотно-основное состояние крови .....	17
Функция внешнего дыхания .....	23
Пренатальная профилактика СДР .....	44
Сердечно-сосудистая система .....	51
Водно-электролитный обмен и функция почек .....	59
Эндокринная система .....	64
Система гемостаза .....	67
Нервная система .....	80
Иммунитет .....	89
Схема патогенеза асфиксии новорожденных .....	96
Особенности патогенеза асфиксии на фоне хронической антенатальной гипоксии .....	108
<b>Глава 3. КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА</b> .....	110
<b>Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА</b> .....	116
При рождении и в первые часы, день жизни .....	116
Особенности течения острой асфиксии, развившейся на фоне хронической внутриутробной гипоксии .....	119
Постасфиксическая патология в раннем неонатальном периоде .....	120
Гипоксически-ишемические поражения головного мозга новорожденных .....	121
Особенности ряда синдромов гипоксических поражений головного мозга новорожденных .....	128
Клиническая диагностика .....	148
Ультразвуковая диагностика .....	149
Нейрофизиологическая диагностика .....	158
Легочные поражения .....	168
Сердечно-сосудистые нарушения .....	184
Поражения почек .....	196
Желудочно-кишечные расстройства .....	200
Электролитные и другие обменные нарушения .....	202
Геморрагический синдром .....	204
<b>Глава 5. ЛЕЧЕНИЕ</b> .....	206
Организация рабочего места для реанимации и интенсивной терапии .....	206
Организация палат интенсивной терапии .....	210
Техника выполнения основных приемов в реанимации и интенсивной терапии новорожденных .....	213

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) .....	222
Высоочастотная искусственная вентиляция легких (Вч ИВЛ) .....	233
Лечение сурфактантом .....	234
Лечение оксидом азота .....	235
Первичная реанимация в родильной комнате .....	236
Принципы лечения постгипоксического синдрома .....	254
Инфузионная терапия .....	254
Инотропная терапия (Хаджидис А.К.) .....	261
Уход .....	268
Лечение гипоксических поражений нервной системы у новорожденных .....	270
Перспективы лечения .....	275
Вскармливание .....	277
Ингаляционная и гормональная терапия .....	287
Антиоксидантная, антигипоксантажная и антибактериальная терапия .....	292
<b>Прогноз</b> .....	300
<b>Заключение</b> .....	303
<b>Приложение 1.</b> Первичная и реанимационная помощь новорожденному в родильном зале (Приложение к приказу министра здравоохранения РФ №372 от 28.12.95 г.) .....	306
<b>Приложение 2.</b> Профиль угнетения – раздражения .....	330
<b>Приложение 3.</b> Показания к переливанию цельной крови, эритроцитарной массы, отмытых эритроцитов в неонатологии .....	336
<b>Приложение 4.</b> Оценка неврологического статуса новорожденных (рекомендации Комитета экспертов ВОЗ, 2002) .....	340
<b>Приложение 5.</b> Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных (разработана Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины и утверждена VI Конгрессом педиатров России, 2000) .....	359
<b>Литература</b> .....	366

*Светлой памяти друга – выдающегося  
детского анестезиолога-реаниматолога, –  
одного из основоположников современной  
отечественной неонатальной реанимации –  
Эдуарда Кузьмича Цыбулькина (1938–2001)  
посвящается*

---

---

## Предисловие

---

---

Асфиксия новорожденного – синдром, характеризующийся отсутствием эффективного газообмена в легких сразу после рождения, неспособностью самостоятельно дышать у ребенка с наличием сердцебиений и (или) других признаков живорожденности (спонтанное движение мышц, пульсация пуповины). В общей же патологии, общеклинической практике под асфиксией понимают удушье – патологическое состояние, обусловленное остро или подостро протекающей гипоксией и гиперкапнией, проявляющееся тяжелыми расстройствами деятельности нервной системы, дыхания и кровообращения (Энциклопедический словарь медицинских терминов. – М., 1982. – Т. 1. – С. 99). Условность термина «асфиксия» очевидна, ибо в переводе с греческого означает «беспульсие», что бывает лишь у очень небольшого процента новорожденных, родившихся в асфиксии (по Робертону Н.Р.К. менее чем у 0,1% детей; 1998). Согласно O.D.Saugsted et al. (1998), асфиксия новорожденных – причина смерти примерно миллиона детей в мире ежегодно, и примерно у такого же количества детей развиваются серьезные неврологические и другие ее последствия.

До середины 80-х годов основным критерием диагностирования асфиксии была оценка по шкале Виржинии Апгар и в Международной классификации болезней IX пересмотра (1975), и именно она служила критерием оценки тяжести асфиксии (рубрики 768, 768,5; 768,6). На основании обширных катамнестических исследований Американская академия педиатрии и Американский колледж акушеров и гинекологов в 1986 году пришли к следующему заключению: «Так как баллы по Апгар через одну и пять минут плохо коррелируют как с причиной, так и с прогнозом, эти баллы (оценка) сами по себе не должны рассматриваться как проявления или последствия асфиксии» (Carter B.S. et al., 1993). Поэтому в Международной классифика-

ции болезней X пересмотра (1993) оценка по шкале Апгар не включена в качестве критерия диагностики и оценки тяжести асфиксии в родах (рубрика P27). Низкая оценка по Апгар, особенно через 1 минуту после рождения, расценивается как кардиореспираторная депрессия при рождении, и ее могут обуславливать, помимо асфиксии, лекарственная терапия матери, «стрессированные» роды и ряд других причин, описанных в главе «Этиология». Согласно B.S.Carter с соавт. (1993), частота рождения детей с кардиореспираторной депрессией разной выраженности составляет 10–15%, тогда как частота асфиксии новорожденных – 1–1,5%. Особенно велика частота рождения в асфиксии недоношенных и детей, родившихся в тазовом и других аномальных предлежаниях (в 5–6 раз чаще по сравнению с детьми, родившимися в головном предлежании). Мониторный контроль состояния плода в родах способствует своевременной коррекции интранатальной гипоксии, вдвое снижает частоту рождения в тяжелой асфиксии, правда вдвое увеличивая частоту кесаревых сечений. Д.Н.Дегтярев (1999) пишет, что в Москве у более чем 40% детей гестационного возраста менее 32 недель, 20% детей гестационного возраста 32–36 недель и 10% детей гестационного возраста 37–41 неделя самостоятельное дыхание бывает неэффективным с первых минут жизни.

Еще в XIX веке W.J.Little (1845) и S.Freud (1897) предположили, что основной причиной церебрального паралича у детей и задержек умственного развития являются повреждения мозга, возникающие в родах в результате асфиксии. Однако в результате обширных катамнестических исследований, проведенных в США и обобщенных в 1985 году, Американская академия педиатрии и Американский колледж акушеров и гинекологов пришли к заключению, что лишь примерно 10% случаев детского церебрального паралича у доношенных детей ассоциированы с перинатальной асфиксией. Тем не менее, до сих пор перинатальная гипоксия считается одной из ведущих причин поражений мозга у детей (Carter B.S. et al., 1993). В Англии, по данным M.Levine et al. (1986), энцефалопатии новорожденных вследствие перинатальной гипоксии составляют 6 на 1000 доношенных. Примерно аналогичные данные приводят по Франции J.L.Waeyenberg с соавт. (1998), указывая, что у половины из них (2,8 на 1000) определяется легкая постгипоксическая энцефалопатия (ПГЭП), у 2,7 на 1000 – среднетяжелая и у 0,2 на 1000 – тяжелая. Эти величины несколько ниже в Англии (Pharoah P.O. et al., 1998), где среднетяжелую и тяжелую церебральную недостаточность вследствие перинатальных поражений диагностировали у 1649 из 789 411 детей, родившихся в 1984–1989 гг. (частота ПГЭП – 2,1 на 1000). Согласно данным кафедры неврологии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии (Гузев В.И., 1998), причины перинатальных повреждений мозга распределены сле-

дующим образом: гипоксия-ишемия мозга – 47%, аномалии и дисплазии мозга – 28%, TORCH-инфекции – 19%, родовая травма – 4%, наследственные болезни обмена – 2%.

Издавна говорят, что асфиксия новорожденных и родовая травма головного мозга «идут друг с другом рука об руку». В подавляющем большинстве монографий и статей по асфиксии и неврологии новорожденных подчеркивается, что родовая акушерская травма в настоящее время встречается очень редко, в частности из-за резкого увеличения в последние два десятилетия частоты кесаревых сечений, но есть и противоположная точка зрения. У нас в стране ее наиболее последовательно развивает с начала 70-х годов по инициативе профессора А.Ю.Ратнера казанская школа акушеров и детских неврологов. Оказалось, что в процессе нормальных родов акушерка при защите промежности матери и других вариантах акушерских пособий создает условия для травматизации позвоночника ребенка (Хасанов А.А., 1984, 1992; Ратнер А.Ю., 1975–1995). А.А.Хасанов подчеркивает, что при недостаточном разрезе стенки матки (24–26 см) во время выполнения кесарева сечения извлечение головы и особенно плечевого пояса потягиванием за голову может привести к травме позвоночника плода. Особенно травматичны для ребенка роды в ягодичном предлежании, а также использование акушерских щипцов и вакуум-экстрактора. Неслучаен афоризм: «Счастлив ребенок, к которому не прикоснулась рука акушера». Многие детские неврологи скептически относятся к идеям А.Ю.Ратнера о достаточно широком распространении родовых травм позвоночника, но клиническая практика неонатологов показывает жизненную реальность его установок. Во всяком случае, совершенствование техники ведения родов снижает как родовой травматизм, так и частоту рождения детей в состоянии асфиксии. Конкретные советы в этом плане содержатся в монографии профессора-акушера А.А.Хасанова «Родовая акушерская травма новорожденных» (Казань, 1992). Нам представляется, что каждому неонатологу необходимо прочесть последнюю монографию Александра Юрьевича Ратнера «Неврология новорожденных» (Казань, 1995).

28 декабря 1995 года Министерство здравоохранения и медицинской промышленности издало приказ №372 «О совершенствовании первичной и реанимационной помощи новорожденным в родильном зале», в приложении к которому содержатся методические указания «Первичная и реанимационная помощь новорожденному в родильном зале» (см. Приложение 1), по которым сейчас и должны работать неонатологи. В чем принципиальная новизна этих рекомендаций?

Во-первых, они приближены к соответствующим зарубежным работам.

Во-вторых, ориентируют на чрезвычайную важность организационных мероприятий по подготовке и непосредственному проведению первичной помощи новорожденному в родильном зале (в частности, необходимость температурной защиты), творческого контакта неонатолога и акушера.

В-третьих, приведен алгоритм оказания помощи и дан стандартизированный набор инструментов, оборудования и медикаментов для первичной реанимационной помощи новорожденным в родильном зале. Нет сомнения, что на протяжении ряда лет мы применяли при первичной реанимации детей, родившихся в асфиксии, избыточное количество медикаментов, исходя из суждений о патогенезе гипоксий и механически перенося рекомендации, разработанные и успешно используемые у взрослых в неонатологию. Некоторые прежде назначавшиеся медикаменты, исходя из тяжести асфиксии при оценке по шкале Апгар, в настоящее время рекомендуют применять, ориентируясь на индивидуальные особенности ребенка, использование других вообще считается нерациональным. В частности, не следует в первые минуты жизни вводить в вену пуповины растворы глюкозы (как правило, в пуповинной крови имеется гипергликемия), аскорбиновую кислоту, кокарбоксилазу, кальций, атропин. В статье «Полемика в неонатальной реанимации» Н.С.Гинсберг и Ж.Р.Голдсмит (1998) пишут, что многие методы реанимации и медикаментозной терапии новорожденных, используемые в настоящее время, применяют по традиции, исходя из опыта их использования у взрослых, без тщательного научного анализа эффективности в периоде новорожденности.

В-четвертых, разработанный алгоритм предполагает, что начинать первичную помощь ребенку надо уже в первые секунды жизни, не ожидая оценки по Апгар через 1 минуту.

В-пятых, практические навыки персонала и рациональная организация места первичной реанимации, размещение и подготовка оборудования — залог успеха.

В феврале 2000 года принят Международный консенсус по реанимации новорожденных, принципы которого практически не отличаются от зафиксированных в вышеупомянутом приказе МЗ РФ. В консенсусе указано, что совершенствование методов медицинской помощи новорожденному на местах может предупредить в мире смерть одного миллиона новорожденных в год. Конечно, мы неоднократно будем ссылаться на материалы этого консенсуса.

В то же время важно отметить, что исход асфиксии для ребенка существенно зависит и от тактики его ведения в постреанимационном периоде (особенно в раннем). Т.П.Жукова с соавт. (1984), Н.Л.Гармашова и Н.Н.Константинова (1985), I.Wolpe (1995) подчеркивают, что в эксперименте на животных деструктивные изменения в мозге, связан-

ные с перенесенной внутриутробной гипоксией, при рациональной помощи имеют обратную динамику сразу после рождения, но в дальнейшем вновь нарастают. Это укладывается в концепцию постренимационной болезни, выдвинутую В.А.Неговским и соавт. (1979, 1987), основные элементы которой выделены нами у новорожденных (Цыбульский Э.К., Шабалов Н.П., Любименко В.А., 1983). Репаративные возможности мозга ребенка первых недель и месяцев жизни огромны (впрочем, как и повреждаемость его). Отсюда важнейшим условием рационального ведения детей, родившихся в асфиксии, является их этапное лечение и реабилитация: родильный дом – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных городской больницы – отделение реабилитации новорожденных с поражениями нервной системы – невропатолог и педиатр детской поликлиники и в дальнейшем при необходимости – детское неврологическое отделение. При этом следует подчеркнуть, что в отечественной литературе нередко содержится обширный список медикаментов для лечения в неонатальном периоде детей с гипоксически-ишемическими поражениями мозга. Это в основном препараты, улучшающие энергетическое обеспечение мозга и мозговой кровотока, стимулирующие пластические процессы в нейронах (пираретам, церебролизин, кавинтон, актовегин, сермион, циннаризин, энцефабол и др.). В то же время в литературе отсутствуют публикации о результатах рандомизированных, многоцентровых испытаний, в которых была бы доказана клиническая эффективность и полезность, безопасность такой терапии у новорожденных. Поэтому в зарубежных руководствах по неонатологии и фармакотерапии у новорожденных нет рекомендаций по их применению. Например, в 10-м издании «Неонатального фармакологического справочника» (London, BMJ Books, 1998; перевод на русский язык выполнен издательством «МЕДпресс» и выпущен под названием «Современная терапия в неонатологии» в 2000 году) ни один из перечисленных выше медикаментов не упомянут.

Настоящая книга предназначена для всех врачей, оказывающих помощь новорожденным детям, и, прежде всего, для педиатров-неонатологов как родильных домов, так и детских больниц, а потому мы не излагаем подробно диагностику и тактику лечения внутриутробной гипоксии. В книге отражен опыт Санкт-Петербургского городского центра патологии новорожденных (работает с начала 1978 года и имеет 24 реанимационные койки), а также кафедр педиатрии с курсом перинатологии факультета усовершенствования врачей и акушерства и гинекологии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии.

Любые суждения о книге авторы примут с благодарностью.

## ЭТИОЛОГИЯ

---

---

Кардиореспираторная депрессия при рождении – синдром, характеризующийся наличием при рождении и в первые минуты жизни угнетения основных жизненных функций. При этом отмечаются брадикардия, неэффективное дыхание (гиповентиляция), пониженный мышечный тонус, угнетение центральной нервной системы, но отсутствуют в крови гиперкапния, а нередко и существенно большая гипоксемия по сравнению с показателями у детей, закричавших сразу после рождения. При оценке по Апгар через 1 минуту такие дети имеют 4–6 баллов, но через 5 минут – 7 баллов и выше. Именно у этих детей прежде диагностировали легкую или среднетяжелую асфиксию новорожденных и назначали совершенно ненужную им жидкостную и лекарственную терапию, тогда как нужна лишь оптимальная организация условий окружающей среды и временная дыхательная и (или) другая поддержка. Асфиксия новорожденных – лишь одна из причин кардиореспираторной депрессии при рождении.

Необходимо различать острую асфиксию, являющуюся проявлением интранатальной гипоксии, и асфиксию новорожденных, развившуюся на фоне хронической внутриутробной антенатальной гипоксии. В Международном консенсусе по реанимации новорожденных (МКРН) в 2000 году (*Pediatrics*, 2000. – Vol. 106, №3, p. 1–16) перечислены следующие факторы, ассоциированные с неонатальной депрессией и асфиксией (табл. 1).

Обобщая данные таблицы, можно выделить 5 ведущих механизмов, приводящих к асфиксии новорожденных:

1. Недостаточная гемоперфузия материнской части плаценты (любой этиологии артериальная гипотензия или гипертензия у матери, в том числе и лекарственная, чрезмерно активные схватки и др.).

2. Гипоксемия и гипоксия матери (тяжелая анемия любой этиологии, шок, сердечно-сосудистая и (или) дыхательная недостаточность).

3. Патология плаценты и отсюда нарушение газообмена через плаценту (инфаркты, кальцификаты, отек и воспалительные изменения, кровоизлияния в плаценту, преждевременная полная или неполная отслойка плаценты, предлежание плаценты).

4. Прерывание кровотока через пуповину (истинные узлы пуповины, сдавление ее, например головой при ягодичном предлежании после рождения ног и таза, тугое обвитие пуповиной вокруг шеи или других частей тела ребенка, выпадение петель пуповины).

5. Недостаточность дыхательных усилий новорожденного при лекарственном угнетении центральной нервной системы (следствие терапии матери), врожденных пороках развития мозга, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, недоношенности и незрелости, антенатальной пневмо-

Таблица 1

**Ситуации, ассоциированные с риском рождения ребенка в состоянии, требующем медицинской поддержки сразу после рождения (МКРН, 2000)**

<b>Аntenатальные факторы</b>	<b>Интранатальные факторы</b>
Сахарный диабет у матери	Экстренное кесарево сечение
Гипертония беременных	Щипцы и вакуум-экстрактор в родах
Гипертоническая болезнь матери	Ягодичное и другие аномальные предлежания
Хронические заболевания матери Сердечно-сосудистые Щитовидной железы Неврологические Легочные Почечные	Преждевременные роды
Анемия или изоиммунизация	Стремительные роды
Мертворождение или неонатальная смерть детей от предыдущих беременностей	Хориоамнионит
Кровотечения во II–III триместрах	Безводный промежуток более 18 часов
Инфекции матери	Затяжные роды (более 24 часов)
Многоводие	Второй период родов более 2-х часов
Маловодие	Брадикардия плода
Недонашивание	Ригидный сердечный ритм плода
Перенашивание	Общая анестезия в родах
Многоплодная беременность	Тетания матки
Несоответствие размеров плода сроку беременности	Наркотики, полученные матерью в течение 4-х часов до родов
Лекарственная терапия: препараты лития препараты магния адренэргические блокаторы	Околоплодные воды, окрашенные меконием
Наркомания матери	Выпадение пуповины
Пороки развития плода при УЗИ	Отслойка плаценты
Сниженная двигательная активность плода	Предлежание плаценты
Отсутствие перинатального медицинского сопровождения (помощи)	
Возраст матери менее 16 и более 35 лет	

нии, обструкции или сдавлении дыхательных путей (например, при диафрагмальной грыже), родовых травмах головного и спинного мозга, тяжелой анемии при водянке плода, врожденном гипотиреозе, стрептококковом В сепсисе, генерализованных внутриутробных инфекциях. Ю.А.Якунин (1981) пишет, что примерно у 25–27% детей, родившихся в состоянии тяжелой асфиксии, имеются врожденные пороки развития мозга.

Наиболее высок риск развития асфиксии у недоношенных детей (особенно при очень низкой массе при рождении), переношенных и детей с задержкой внутриутробного развития. У многих детей, рожденных в асфиксии, имеется сочетание факторов высокого риска развития как анте-, так и интранатальной гипоксии, хотя не всегда антенатальная гипоксия приводит к рождению ребенка в асфиксии.

Помимо перечисленных в таблице 1 препаратов, введение которых матери незадолго до родов или в родах приводит к кардиореспираторной депрессии новорожденного, следует упомянуть о наркотических анальгетиках, ганглиоблокаторах, средствах общей анестезии, противосудорожных и антигипертензивных препаратах, паральдегиде, нейролептиках, антидепрессантах, антигистаминных средствах. Подробнее о влиянии лекарственной терапии матери на плод и новорожденного можно прочесть в нашем руководстве «Клиническая фармакология новорожденных» (Маркова И.В., Шабалов Н.П., 1993).

Учитывая ориентацию книги на педиатров-неонатологов, мы решили не описывать подробно все вышеназванные причины гипоксии плода. Отметим все же, что при заболеваниях матери (анемия, сердечно-сосудистая патология и др.), гестозах и даже перенашивании наряду с нарушениями маточно-плацентарного кровотока (окклюзия сосудов, кровоизлияния, изменения плацентарной мембраны, склеротические и другие изменения, выпадения участков плаценты из общего плацентарного кровообращения) в плаценте выявляют и изменения, которые расцениваются как компенсаторно-приспособительные – увеличение массы плаценты, гиперплазия капиллярной сети ворсин и др. Подробно этот вопрос рассмотрен в монографии М.В.Федоровой и Е.П.Калашниковой (1986). Резюме же из этого следующее: не только наличие той или иной материнской патологии определяет развитие гипоксии плода, но и ее выраженность и длительность, сочетание с теми или иными сопутствующими состояниями и заболеваниями, что резко усиливает дистрофические и уменьшает компенсаторно-приспособительные изменения в плаценте. Только используя объективные методы оценки состояния плода, мы можем судить о том, испытывает ли ребенок гипоксию, если у матери имеется то или иное заболевание или осложнение течения беременности.

И.А.Аршавский на протяжении ряда лет подчеркивал, что кратковременный и нетяжелый токсикоз беременных, а также непродолжительное действие других факторов, приводящих к гипоксии плода (например, не-

тяжелые физические нагрузки беременной), для него являются благом, ибо тренируют его организм накануне гипоксического стресса в родах. Токсикоз же беременных, продолжающийся более 4-х недель (средней тяжести и тяжелый), сочетанные формы токсикоза, длящиеся более 2 недель, как правило, оказывают повреждающий эффект на плод, что доказано в многочисленных работах сотрудников кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского педиатрического медицинского института под руководством профессора Н.В.Кобозевой. R.Naeye и E.Peters (1987) проспективно анализировали данные перинатального и последующего развития 19 117 детей для выяснения влияния гипоксии до и в родах на показатели умственных способностей (IQ – коэффициент интеллектуальности) детей в возрасте 7 лет. Авторы пришли к заключению, что антенатальные нарушения и факторы, которые могли привести к внутриутробной гипоксии, обуславливали низкий IQ, в то время как нарушения, приводящие к острой кратковременной гипоксии, не вызывали этого. Отсюда они делают вывод о возможном влиянии хронической внутриутробной гипоксии на последующие познавательные способности ребенка. Важно отметить, что хроническая внутриутробная гипоксия обнаруживалась как при наличии у детей неврологических отклонений, так и при их отсутствии.

Действие повреждающих факторов на плод в ранние сроки беременности, первичная и вторичная плацентарная недостаточность во втором триместре беременности могут привести, наряду с внутриутробной гипоксией, к недоношенности, задержке внутриутробного развития плода и рождению ребенка с недостаточной массой тела и низким ростом, не соответствующими сроку гестации. Аналогичные факторы в третьем триместре беременности вызывают лишь низкую массу при рождении, недоношенность. Поэтому понятно, что у детей, родившихся с признаками задержки внутриутробного развития (ЗВУР), обнаруживают сразу после рождения низкое парциальное напряжение кислорода в тканях, гипоксемию разной степени выраженности и ацидоз (Дементьева Г.М., 1982–1984). Отсюда рождение ребенка с недостаточной массой тела (по отношению к сроку гестации) может быть одним из признаков хронической внутриутробной гипоксии плода, хотя ЗВУР в большинстве случаев все же не является следствием лишь внутриутробной гипоксии.

К сожалению, в настоящее время приходится подробнее остановиться еще на одной группе причин хронической внутриутробной гипоксии плода – наркомании, токсикомании и алкоголизме матери. По данным В.А.Табolina и Г.А.Урывчикова (1986), частота курения у беременных колеблется от 10 до 48%. При курении беременной возникают следующие явления:

- спазм сосудов матки, продолжающийся 20–30 минут после одной выкуренной сигареты;
- подавление «дыхательных» движений плода;

Таблица 2

**Состав легочной жидкости, околоплодных вод  
и плазмы плода (овца) по N.R.C.Roberton (1986)**

Компоненты	Плазма	Легочная жидкость	Околоплодная жидкость
Натрий, ммоль/л	150	150	113
Кальций, ммоль/л	3,3	0,8	1,6
Калий, ммоль/л	4,8	6,3	7,6
Хлор, ммоль/л	107	157	87
НСО <sub>3</sub> , ммоль/л	24	2,8	19
Осмолярность, мо см/кг Н <sub>2</sub> О	291	294	265
pH	7,34	6,27	7,02
Белок, г/100 мл	4,09	0,03	0,10
Глюкоза, ммоль/л	8,44	6,27	16,92

– увеличение в 2–4 раза концентрации карбоксигемоглобина и появление в крови плода тиоционата, никотина и других токсических веществ, что приводит к ЗВУР и повышенной частоте недонашивания беременности;

– повышение частоты у новорожденного полицистемического синдрома;

– активация адренергической системы плода, в результате чего повышается частота синдрома гипервозбудимости в неонатальном периоде.

Курение беременной увеличивает риск перинатальной смертности, может вызвать развитие легочной патологии и синдрома внезапной смерти как у новорожденного, так и у детей более старшего возраста; обуславливает задержку психомоторного развития и энцефалопатию (Гармашова Н.Л., Константинова Н.Н., 1985; Таболин В.А., Урывчиков Г.А., 1986). В литературе даже выделяют «табачный синдром плода», появление которого возможно не только у матерей активных курильщиц, выкуривающих более 5 сигарет в день, но и пассивных.

О последствиях употребления алкоголя матерью и алкогольной эмбриофетопатии, особенностях неонатального периода детей, рожденных матерями-наркоманками, можно узнать из нашего учебника «Неонатология» (СПб, 1997).

Выраженная ante- или интранатальная гипоксия способствует развитию аспирационного синдрома. Внутриутробно в легких доношенного плода перед родами в сутки секретируется около 300 мл жидкости, поступающей в околоплодные воды. Благодаря тому, что «дыхательные» движения у плода в основном неглубокие и совершаются они при закрытой голосовой щели, околоплодная жидкость в легкие не попадает. Это определяет различие состава легочной жидкости и околоплодных вод (табл. 2).

Однако при выраженной и длительной гипоксии любой этиологии, акушерских манипуляциях, прижатию или растяжению пуповины может наступить рефлекторное раздражение дыхательного центра, что

Таблица 3

## Внелегочные причины расстройств дыхания у новорожденных

	Патология
Функциональная система	
Центральная нервная система	Аномалии головного мозга. Отек мозга. Инфекционные поражения мозга. Внутривенные кровоизлияния. Травматические поражения мозга. Идиопатическое апноэ. Поражения спинного мозга при аномалиях и травмах позвоночника, приводящие, в частности, к парезу диафрагмы. Кровоизлияния в спинной мозг и разрывы его. Лекарственные угнетения ЦНС и абстинентный синдром. Менингиты.
Сердечно-сосудистая система	Врожденные пороки сердца. Врожденные кардиты. Шоки любой этиологии (постemorрагический, септический, травматический). Врожденные и приобретенные расстройства сердечного ритма. Легочная гипертония (транзиторная, персистирующая). Артериальная гипертензия. Артериальная гипотензия. Обезвоживание и гиповолемия. Артериовенозные шунты в легких. Врожденный отек плода (водянка плода).
Желудочно-кишечный тракт	Атрезия пищевода. Трахео-пищеводные свищи. Желудочно-пищеводный рефлюкс. Некротизирующий энтероколит. Асцит и парезы кишечника.
Обмен веществ	Гипогликемия. Гипокальциемия. Гипомагниемия. Гипермагниемия. Гипераммониемия. Патологический ацидоз. Гипонатриемия. Синдром Барггера. Гипотермия. Судороги при наследственных органических ацидозах, пиридоксинзависимы.
Эндокринная система	Врожденная и приобретенная недостаточность надпочечников. Синдром неадекватной секреции антитуретического гормона. Врожденный гипотиреоз.
Нервно-мышечная система	Наследственные миопатии миодистрофии, спинальные мышечные атрофии. Синдром Лоу. Синдром Менкеса. Лекарственные угнетения.
Система крови	Тяжелая анемия. Полицитемия. Меттемоглобинемия.
Врожденные пороки развития, приводящие к обструкции или сглавлению воздухоносных путей.	Диафрагмальная грыжа. Атрезия и гипоплазия хоан. Микротонгия (синдром Пьера Робина). Переносимые мозговые грыжи. Макроглоссия. Врожденный зоб. Гигромы и другие опухоли шеи. Кольцевидная дуга аорты. Ларинго-, трахео-, бронхомаляции. Гидроторакс, плевриты.
Костная система	Врожденные аномалии грудины, ребер. Переломы ребер.

вызывает глубокие дыхательные движения с раскрытой голосовой щелью и как следствие — аспирацию околоплодных вод. Липиды, ферменты и другие компоненты околоплодных вод (особенно, если в околоплодных водах есть меконий) обуславливают воспалительную реакцию в легких — пневмонию. Самое главное то, что они затрудняют первичное расправление легких, их пневматизацию, т.е. аспирация околоплодных вод всегда приводит к первичной асфиксии новорожденных. У здорового доношенного плода в воздухоносных путях перед рождением содержится около 30 мл/кг массы тела легочной жидкости. Эта легочная жидкость частично выдавливается из легких при прохождении по родовым путям, но в основном всасывается в кровь под влиянием гиперкатехоламинемии (Лагеркранц Х., Слоткин Т.А., 1986).

В заключение считаем целесообразным остановиться на понятии «вторичная асфиксия», от которого в настоящее время следует отказаться. Под этим термином понимают остановку дыхания или приступы острых расстройств дыхания, приводящих к гипоксии и гиперкапнии, возникающие не сразу при рождении, а после определенного периода адекватного дыхания. Термин «вторичная асфиксия новорожденного» неудачен, ибо предполагает аналогию с первичной асфиксией (асфиксией новорожденного). Диагноз «вторичная асфиксия» правомерен только на момент оказания реанимационной помощи и интенсивной терапии, является ситуационным, всегда требует выяснения причины и постановки основного диагноза, приведшего к вторичной асфиксии. Расстройства дыхания у детей после рождения могут быть обусловлены не только нарушениями обмена кислорода и углекислого газа в легких, но и повреждениями ЦНС и других органов (табл. 3).

А.Ю.Ратнер (1995) склонялся к мысли, что в каждом случае первичной асфиксии новорожденных необходимо указывать причину ее. Он приводит данные кафедры о высокой частоте (85%) диагностики на секции грубых травм спинного мозга у умерших новорожденных, направленных на секцию с диагнозом «внутриутробная асфиксия» (конечно, при условии, если патологоанатом вскрывает и анализирует изменения спинного мозга). По данным руководимого им коллектива, при общепринятой практике ведения родов акушерами у 2–4% новорожденных имеется родовая травма спинного мозга. Стоит упомянуть, что при патологоанатомическом исследовании новорожденных Р.М.Беленькая (1979) выявила гипоплазию позвоночных артерий у 2% детей, а асимметрию диаметра позвоночных артерий у 4,6% детей (у взрослых, погибших от инсульта, соответственно у 8,1 и 21,2%), отсюда — часть патологии, расценивавшейся А.Ю.Ратнером и сотрудниками как следствие родовой травмы, по-видимому, является проявлением индивидуальной анатомической изменчивости или врожденных аномалий.

## ПАТОГЕНЕЗ

В данной главе мы последовательно рассматриваем изменения отдельных функциональных систем у детей, родившихся в асфиксии, хотя, безусловно, имеется неразрывная патогенетическая связь отдельных звеньев патологического процесса, вызванного гипоксией и нарушениями гемодинамики, возникшими еще внутриутробно. Поэтому выделение повреждения отдельных функциональных систем достаточно условно. В конце главы кратко сформулируем схему патогенеза асфиксии новорожденных.

### Газовый состав и кислотно-основное состояние крови

Среди пограничных состояний новорожденного, характеризующих адаптацию ребенка к переходу из условий внутриутробной к внеутробной жизни выделяют, в частности, транзиторные (физиологические) гипоксемию и ацидоз. В таблице 4 представлена динамика показателей газового состава крови и кислотно-основного состояния в процессе родов у здорового ребенка.

В таблице 4 представлены средние величины и стандартное отклонение. Поэтому патологическим ацидозом считают величины рН меньшие, чем 7,2. Еще в начале 70-х годов E.Saling (1972) провел анализ и сопоставление оценки по В.Апгар (через 1 мин) и величины рН крови:

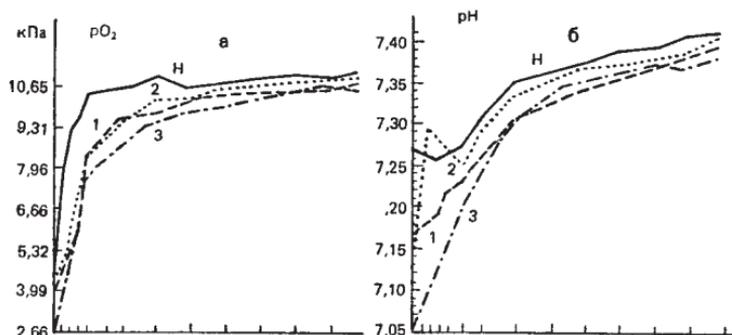
Оценка по Апгар	рН артериализированной капиллярной крови
9 или 10	7,3–7,4 (нормальная)
7 или 8	7,2–7,29 (небольшой ацидоз)
5 или 6	7,1–7,19 (умеренный ацидоз)
3 или 4	7,0–7,09 (заметный ацидоз)
От 0 до 2	Ниже 7,0 (тяжелый ацидоз)

На рисунке 1 представлена динамика показателей газового состава и кислотно-основного состояния крови у здоровых новорожденных и детей, родившихся в асфиксии. Прежде чем обсуждать данные, представленные на рисунке 1, следует подчеркнуть, что диссертационное исследование В.А.Патрушева было выполнено в начале 70-х годов и потому трактовка асфиксии и тактика первичной помощи новорожденным осуществлялась по принятым тогда в нашей стране принципам.

Таблица 4

**Газы крови и показатели кислотно-основного состояния крови кожи головы в течение родового акта (Boylan P.C., 1989)**

Показатели	Ранняя стадия первого периода родов	Поздняя стадия первого периода родов	Второй период родов
pH	7,33±0,03	7,32±0,02	7,29±0,04
pCO (мм рт. ст.)	44±4,05	42±5,1	46,3±4,2
pO (мм рт. ст.)	21,8±2,6	21,3±2,1	16,5±1,4
Бикарбонат(ммоль/л)	20,1±1,2	19,1±2,1	17±2
Дефицит оснований, BE (ммоль/л)	3,9±1,9	4,1±2,5	6,4±1,8



**Рис. 1.** Изменения газового состава крови и показателей кислотно-основного состояния крови у здоровых новорожденных (н) и родившихся в асфиксии детей у матерей с гестозом или патологией сердечно-сосудистой системы (исследования В.А.Патрушева, 1975).

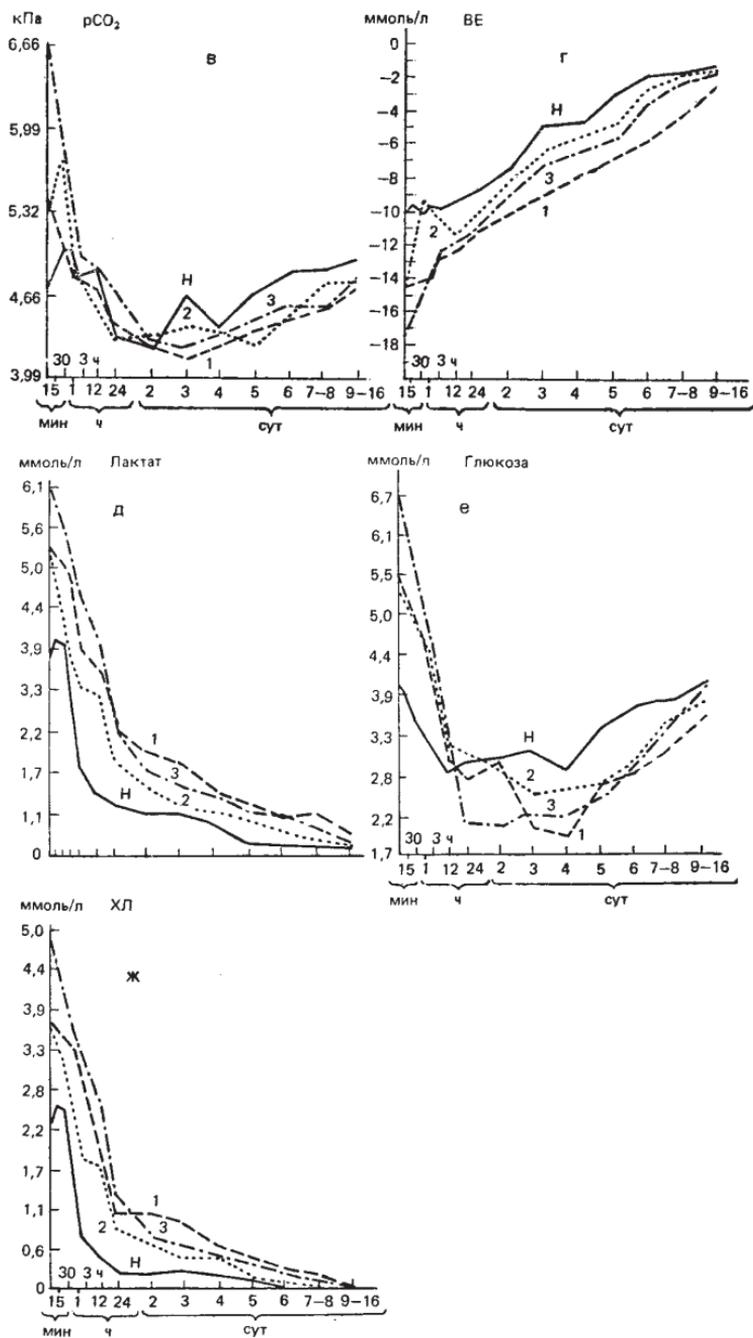
1 – дети, родившиеся в состоянии асфиксии средней тяжести (натрия гидрокарбонат им не вводили);

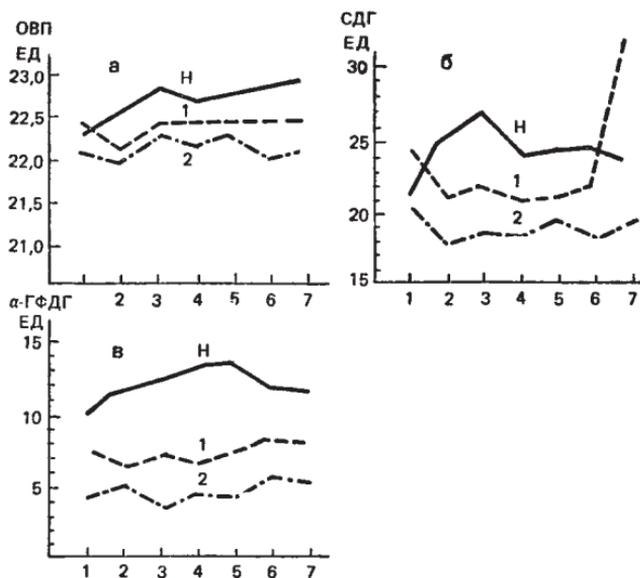
2 – дети, родившиеся в состоянии асфиксии средней тяжести (при рождении в вену пуповины им вводили 3 мл/кг массы тела 4% раствора натрия гидрокарбоната);

3 – дети, родившиеся в состоянии тяжелой асфиксии (при рождении им в вену пуповины вводили 4,5 мл/кг 4% раствора натрия гидрокарбоната, 1 мл/кг 10% раствора кальция глюконата, 1 мг/кг преднизолона). Всем детям с асфиксией также вводили в вену пуповины 3–5 мл/кг 10% раствора глюкозы, 25 мг кокарбоксилазы.

а – парциальное давление кислорода; б – pH; в – парциальное давление углекислого газа; г – дефицит оснований (BE); д – концентрация молочной кислоты; е – гликемия; ж – избыточная молочная кислота (XL).

Рис. 1. Продолжение





**Рис. 2.** Динамика некоторых показателей обмена веществ в тканях у здоровых новорожденных (н) и у детей, родившихся в острой асфиксии (исследования Маргориной Н.Е.).

1 — дети, родившиеся в асфиксии средней тяжести; 2 — дети, родившиеся в тяжелой асфиксии: а — активность окислительно-восстановительного потенциала (ОВП) тканей; б — активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах периферической крови; в — активность митохондриальной альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (α-ГФДГ) лимфоцитов периферической крови. По оси абсцисс — дни жизни.

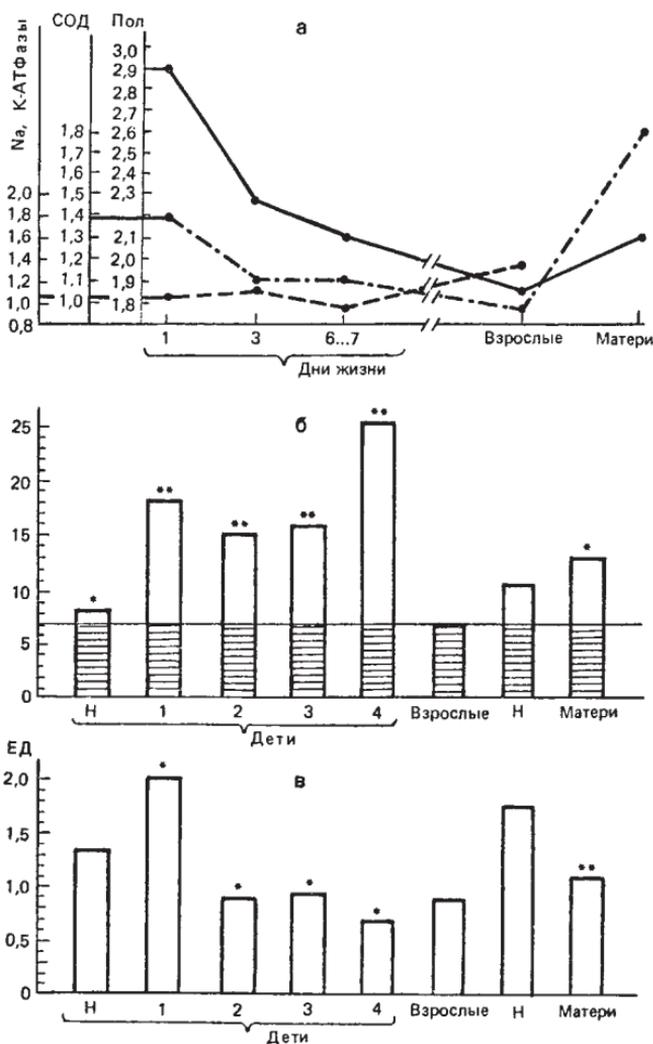
Как видно из данных, представленных на рисунке 1, у детей, родившихся в асфиксии, при рождении имеется гораздо более выраженный, чем у здоровых новорожденных ацидоз, причем он носит уже смешанный, респираторно-метаболический характер и держится в дальнейшем дольше. Чем тяжелее асфиксия, тем более выраженный ацидоз отмечается при рождении и тем более высокие концентрации молочной кислоты, а также напряжения углекислоты ( $p\text{CO}_2$ ) отмечаются в крови. Понятно, что у детей, родившихся в асфиксии, в пуповинной крови более низкое напряжение кислорода ( $p\text{O}_2$ ), коррелирующее с тяжестью асфиксии. Более низкие величины  $p\text{O}_2$  в первые часы жизни обусловлены гемодинамическими расстройствами, в частности праволевым шунтированием, так как всем детям сразу после рождения проводилась дыхательная поддержка и кислородотерапия, в том числе по показаниям с помощью ИВЛ.

Судя по уровню избыточной молочной кислоты (см. рис. 1, ж), тканевая гипоксия у детей, родившихся в асфиксии, сохраняется до конца первой недели жизни. Это подтверждается результатами прямого определения кислорода в тканях полярографическим методом (Юрков Ю.А. и др., 1980), показателями окислительно-восстановительного потенциала — редокс-потенциала (см. рис. 2, а), а также низкой активностью у них таких ферментов в лимфоцитах, как сукцинатдегидрогеназа (см. рис. 2, б) и альфа-глицерофосфатдегидрогеназа митохондриальная (см. рис. 2, в).

Еще раз обратим внимание на то, что здоровый ребенок при рождении имеет определенный ацидоз и, конечно, к нему адаптирован. Это так называемый физиологический, транзиторный ацидоз новорожденного. Патологическим для новорожденного считается ацидоз при рН меньше 7,25. Коррекция даже патологического ацидоза у новорожденного всегда должна начинаться с обеспечения адекватного дыхания, кислородотерапии, и лишь после этого, при отсутствии клинического эффекта и патологическом значении рН, выявленном при лабораторном определении, надлежит вводить натрия гидрокарбонат, так как такой ацидоз может повредить мозг, легкие, другие органы и ткани, способствует расстройствам гемодинамики. Введение натрия гидрокарбоната при нетяжелой асфиксии вызывает нефизиологичные для новорожденного сдвиги рН (см. рис. 1,б). Подчеркнем, что оптимальным является введение 2% раствора натрия гидрокарбоната лишь при тяжелом ацидозе (рН менее 7,1) и длительных остановках дыхания. Если у ребенка большой дефицит оснований, то можно вводить и 4% раствор натрия гидрокарбоната внутривенно медленно струйно или капельно. Мы неоднократно наблюдали остановку дыхания, особенно у недоношенных новорожденных, после быстрого струйного внутривенного введения натрия гидрокарбоната. И последнее — опасно назначение новорожденному трис-буфера, ибо он ликвидирует и клеточный ацидоз, а в тканях ацидоз физиологичен (Антонов А.Г. и др., 1984).

Оценивая динамику показателей газового состава крови у детей, перенесших разной степени выраженности перинатальную гипоксию, необходимо помнить, что реоксигенация, следующая за гипоксией, стимулирует процессы перекисного окисления липидов и сопровождается накоплением большого количества продуктов перекисного окисления, способных разрушать биомембраны. «Кислородный парадокс» (повреждающий эффект высоких концентраций кислорода крови на мозг после периода длительной гипоксии) связывают с чрезмерным накоплением продуктов перекисного окисления липидов.

Подчеркиваем, именно чрезмерным, ибо, как видно из рисунка 3, а, у вполне здоровых доношенных новорожденных в первый день жизни



**Рис. 3.** Показатели активности процессов перекисного окисления липидов эритроцитов у детей в раннем неонатальном периоде и у их матерей (исследования Софроновой Л.Н.).

а – активность перекисного окисления липидов (ПОЛ), супероксиддисмутазы (СОД), Na, К-АТФ-азы у здоровых детей; б – содержание конъюгированных диенов (1–4 группы детей с асфиксией, \* – различия достоверны при сравнении со взрослыми, \*\* – при сравнении со здоровыми детьми); в – активность супероксиддисмутазы (\* – различия достоверны по сравнению со здоровыми детьми, \*\* – по сравнению со здоровыми матерями).

имеется повышенный уровень в крови продуктов перекисного окисления липидов — диеновых конъюгатов и диенкетонов, а также ключевого фермента антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы в эритроцитах. У детей, родившихся в асфиксии (см. рис. 3, б), в первый день жизни активность процессов перекисного окисления липидов резко повышена, как у новорожденных с острой асфиксией (группа 1), так и перенесших хроническую гипоксию и родившихся без признаков асфиксии (группа 2), или в асфиксии средней тяжести (группа 3), тяжелой (группа 4). Отметим, что если у детей, родившихся в острой асфиксии, активность супероксиддисмутазы была повышенной адекватно более высокому уровню конъюгированных диенов, то у детей, развивавшихся внутриутробно в условиях гипоксии на последних сроках беременности, этого феномена не отмечается (см. рис. 3, в). Особенно очевидны эти ножницы в группе детей, родившихся в состоянии тяжелой асфиксии — видно, что если уровень диеновых конъюгатов у них повышен по сравнению со здоровыми новорожденными в 4 раза, то активность супероксиддисмутазы снижена вдвое. Такие закономерности отмечают и у недоношенных детей (Антонов А.Г. и др., 1984). Отсюда вытекает необходимость разработки мероприятий, направленных на отказ от использования высоких концентраций кислорода и повышение связывания супероксидных радикалов. По данным работы Л.Н.Софроновой (1987), низкая активность супероксиддисмутазы в крови ребенка первого дня жизни — надежный маркер перенесенной внутриутробной гипоксии.

В заключение обратим внимание и на гораздо более низкие показатели гликемии у детей, родившихся в асфиксии, по сравнению со здоровыми детьми (см. рис. 1, в). Дети, родившиеся в асфиксии, входят в группу высокого риска по развитию как ранней, так и классической неонатальной гипогликемии, что требует регулярного исследования у них в первые дни жизни уровня глюкозы в крови. Общеизвестно повреждающее влияние на мозг ранней неонатальной гипогликемии, которая в раннем неонатальном периоде может привести к возникновению у детей судорог, апноэ, а в более старшем возрасте вызвать задержку нейрорпсихического развития. Более подробно проблема гипогликемии изложена в нашем учебнике «Неонатология» (СПб, 1996).

## **Функция внешнего дыхания**

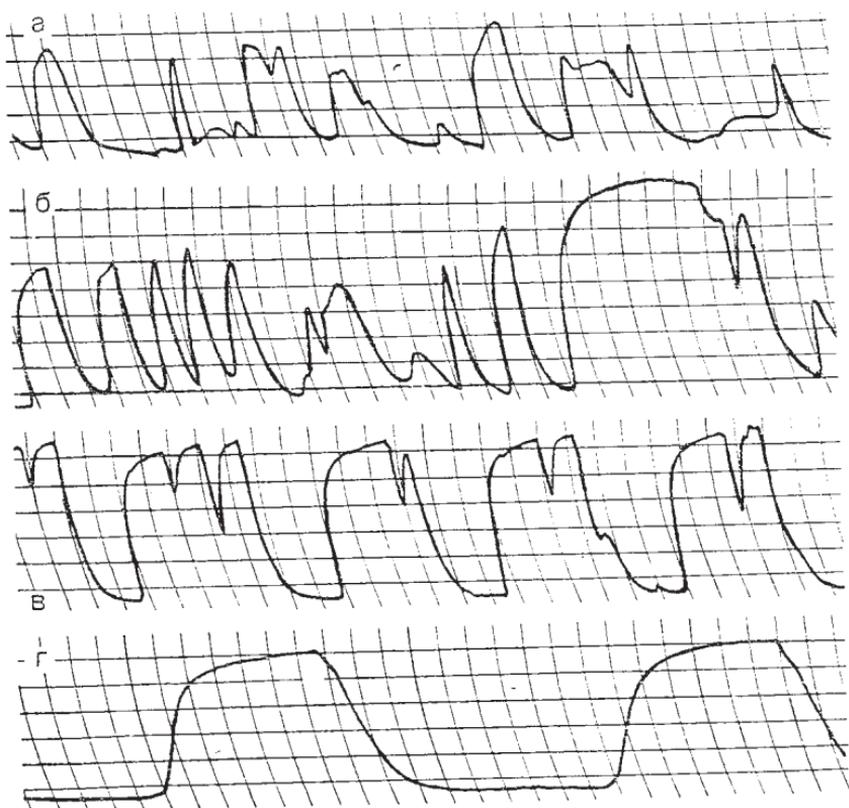
В механизме первого вдоха решающее значение придают функциональному состоянию ретикулярной формации ствола мозга, которая, оказывая нисходящее активирующее влияние на дыхательный центр, вызывает его возбуждение с последующим сокращением грудных мышц и осуществлением вдоха. Возбуждение ретикулярной формации обусловлено афферентной импульсацией в результате изменений газо-

вого состава крови, температуры окружающей среды, тонуса сосудистой системы, положения головы плода в течение родового акта, сдавления предлежащей части и т.д. При внутриутробной острой гипоксии накопление углекислоты в крови также может привести к возбуждению ретикулярной формации и появлению у плода глубоких дыхательных движений, сопровождающихся аспирацией околоплодных вод, выделением мекония в околоплодные воды. При длительной гипоксии, интоксикации, наркотической депрессии наступает угнетение ретикулярной формации, и поэтому во время рождения поток афферентной импульсации не в состоянии привести ее в возбуждение, необходимое для осуществления первого вдоха. В таких случаях, даже после появления дыхания, не происходит достаточного расправления легочной ткани и затрудняется перестройка легочной гемодинамики.

Объем первого вдоха равен обычно  $60 \pm 20$  мл. Сразу после рождения ритм дыхания крайне неустойчив, паузы между вдохом и выдохом неравномерны, глубокие вдохи чередуются с поверхностными. О характере дыхания можно судить по кривой содержания  $\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе — капнограмме.

На рисунке 4 представлены капнограммы, отражающие становление дыхания у детей в первые часы после рождения. На 1–2-й минуте (а) на капнограмме альвеолярное плато отсутствует, дыхание аритмичное по частоте и глубине. Через 30 мин (б) ритм дыхания становится менее хаотичным, частота дыхания несколько уменьшается с одновременным увеличением глубины. Через 2–3 ч (в) дыхание новорожденного становится относительно регулярным, с единичными поверхностными вдохами во время выдоха. К концу первых суток (г) капнограмма принимает форму, близкую к таковой взрослого человека. В конце выдоха на ней можно видеть чередование участков горизонтального (альвеолярное плато) и пологого направлений, свидетельствующее о постепенном совершенствовании вентиляционной функции, улучшении распределения воздуха в легких и вентиляционно-перфузионных отношений. В последующие дни в большинстве случаев капнограмма имеет отчетливое альвеолярное плато, позволяющее проводить все расчеты, необходимые для характеристики вентиляции и газообмена легких новорожденного.

Для детального изучения состояния дыхания у новорожденных детей целесообразно использовать масс-спектрограмму (рис. 5, а, б, в), характеризующую газовый состав выдыхаемого воздуха в течение дыхательного цикла — кислорода, двуокиси углерода и азота. Оценку равномерности распределения воздуха в легких дают по выведению азота из легких при вдыхании новорожденным 75% воздушно-кислородной смеси. При вымывании азота из альвеол его содержание при каждом последующем выдохе снижается быстро и равномерно, кри-



**Рис. 4.** Капнограмма здоровых новорожденных в первые часы жизни после рождения (исследование выполнено Ярославским В.К.).

вая нитрограммы крутая (см. рис. 5, г). Неравномерное и длительное снижение концентрации азота в выдыхаемом воздухе при вдыхании кислорода свидетельствует о нарушении распределения воздуха в легких (см. рис. 5, д).

Основные **показатели функции внешнего дыхания** у здоровых доношенных, а также у условно здоровых недоношенных и недоношенных детей, родившихся в асфиксии, представлены в таблицах 5–7.

**Сурфактантно-альвеолярный комплекс.** Одной из причин, приводящих к персистирующей гипоксии новорожденных, является недостаточный синтез поверхностно-активных веществ сурфактанта, препятствующего слипанию стенок альвеол во время выдоха. Согласно современным представлениям, сурфактантно-альвеолярный комплекс (САК) состоит из сурфактанта (зрелый, незрелый, резервный), гипофазы и гликокалик-

**Николай Павлович Шабалов, Вячеслав Андреевич Любименко,  
Александр Бейнусович Пальчик, Виктор Константинович Ярославский**

## **АСФИКСИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*

Корректор: *О.А.Новосельцева*

Компьютерный набор и верстка: *С.В.Шацкая, Д.А.Демагин*

ISBN 5-901712-83-8



9 785901 712832

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.

Подписано в печать 26.05.03. Формат 84×108/32.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 11,5 п.л.

Гарнитура NewtonС. Тираж 3000 экз. Заказ №

Издательство «МЕДпресс-информ».

107140, Москва, ул. Краснопрудная, д.1, стр. 1

Для корреспонденции: 105062, г. Москва, а/я 63

E-mail: medpress@mtu-net.ru

www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов в ОАО «Типография «Новости».

107005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46